

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin
und Rehabilitation

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dipl. Ing. V. Jansson

Weichteilsarkome

Prognose und Therapie in Abhängigkeit zu tumorspezifischen Parametern

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Brigitte Diane Hornberger, geb. Dressend
aus Kronstadt

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. med. H.R. Dürr
Mitberichterstatter:	PD Dr. Marcus Schlemmer
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.06.2018

1	Einleitung	5
2	Epidemiologie, Ätiologie, Biologie, Diagnostik und Therapie der Weichgewebstumoren	6
2.1	Epidemiologie und Ätiologie von Weichteilsarkomen	6
2.2	Biologie und Klassifizierung der Weichteilsarkome	6
2.2.1	Klassifikation und Entstehungsmechanismen	6
2.2.2	Pathologie und Histopathologie	7
2.3	Diagnostik der Weichteilsarkome	13
2.3.1	Klinisches Bild	13
2.3.2	Bildgebung und Differentialdiagnose	15
2.3.3	Fibrosarkom	19
2.3.4	Myxofibrosarkom	19
2.3.5	Malignes fibröses Histiocytom (MFH)	20
2.3.6	Liposarkom	20
2.3.7	Leiomyosarkom	21
2.3.8	Rhabdomyosarkom	21
2.3.9	Angiosarkom	22
2.3.10	Ewing-Sarkom/Neuroepitheliom [PNET]	22
2.3.11	Synoviales Sarkom	22
2.3.12	Epitheloidzellsarkom	23
2.3.13	Klarzellsarkom	24
2.3.14	Maligner Riesenzelltumor	24
2.3.15	Lymphangiosarkom	25
2.3.16	Dermatofibrosarcoma protuberans	25
2.4	Therapie der Weichteilsarkome	26
2.4.1	Allgemeine Therapiegrundsätze	26
2.4.2	Chirurgische Therapie	26
2.4.3	Strahlentherapie	32
2.4.4	Chemotherapie	34
3	Material und Methodik	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Patientenkollektiv	36
4.2	Symptomatik	39
4.3	Präoperative Diagnostik und Therapie	39
4.3.1	Tumordiagnostik	39
4.3.2	Primärtumore	40
4.3.3	Rezidive	40
4.3.4	Metastasen	40
4.3.5	Neoadjuvante Therapie	40
4.3.6	Zusatzerkrankungen	41
4.4	Operative Eingriffe und pathologische Auswertung	41
4.5	Postoperative Komplikationen	44
4.6	Postoperative Auswertung der Filialisierung und Lokalrezidive. Adjuvante Therapiemodalitäten	44
4.6.1	Lokalrezidive	44
4.6.2	Metastasen	47
4.6.3	Nachuntersuchung	50
4.7	Analyse der Gesamtüberlebenszeit	50
5	Malignes fibröses Histiocytom	55

5.1	Patientenkollektiv	55
5.2	Operative Verfahren.....	57
5.3	Neoadjuvante und adjuvante Therapie.....	57
5.4	Postoperative Komplikationen.....	57
5.5	Analyse der Überlebenszeiten.....	58
6	Synovialsarkom	61
6.1	Patientenkollektiv	61
6.2	Operative Verfahren.....	63
6.3	Neoadjuvante und adjuvante Therapie.....	63
6.4	Postoperative Komplikationen.....	63
6.5	Analyse der Überlebenszeit	64
7	Liposarkom	68
7.1	Patientenkollektiv	68
7.2	Operative Verfahren.....	70
7.3	Neoadjuvante und adjuvante Therapie.....	70
7.4	Postoperative Komplikationen.....	70
7.5	Analyse der Überlebenszeit	71
8	Leiomyosarkom.....	74
8.1	Patientenkollektiv	74
8.2	Operative Verfahren.....	76
8.3	Neoadjuvante und adjuvante Therapie.....	76
8.4	Postoperative Komplikationen.....	76
8.5	Analyse der Überlebenszeit	77
9	Sarkom undifferenziert (NOS)	80
9.1	Patientenkollektiv	80
9.2	Operative Verfahren.....	82
9.3	Neoadjuvante und adjuvante Therapie.....	82
9.4	Postoperative Komplikationen.....	82
9.5	Analyse der Überlebenszeit	83
10	Diskussion	85
10.1	Präoperative Diagnostik und Therapie.....	85
10.2	Chirurgische Therapie	86
11	Zusammenfassung	91
12	Literaturverzeichnis	92
13	Abbildungsverzeichnis	100
14	Tabellenverzeichnis.....	103
	Danksagung	104
	Eidesstattliche Versicherung	105

1 Einleitung

Die weite Resektion von Weichteilsarkomen ist Standardverfahren der Therapie. Es sind jedoch nach wie vor die konkrete Ausdehnung der Resektion, wie auch der Einschluss adjuvanter und neoadjuvanter Verfahren (Strahlentherapie, Chemotherapie, Perfusion, Hyperthermie) in der Diskussion.¹

Diese Dissertationsschrift beschreibt retrospektiv die Evaluation verschiedener prognostischer Parametern anhand eines historisch heterogen behandelten Krankengutes, mit operativer Resektion von Weichteilsarkomen. Ausgewertet wurden 145 Patienten, welche im Zeitraum 1980-2005 an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Ludwig –Maximilians- Universität München operativ versorgt wurden.

Der Erfolg der durchgeführten Resektionen bei diesem Patientengut wurde retrospektiv analysiert: Die Dokumentation erfasste die Lokalisation und die Ausdehnung, die Klinik, angewandte operative und sonstige Verfahren, den Metastasierungsstatus, entstandene Komplikationen, Rezidive und die Überlebenszeit.

2 Epidemiologie, Ätiologie, Biologie, Diagnostik und Therapie der Weichgewebstumoren

2.1 Epidemiologie und Ätiologie von Weichteilsarkomen

Weichteilsarkome sind im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen selten und machen mit einer Häufigkeit von ca. 4 pro 100.000 Einwohnern etwa 1% aller Neoplasien bei Erwachsenen aus.^{96, 114} Bei Kindern bilden die Weichteiltumoren 15% aller festgestellten Malignitäten. Unter dem Begriff werden alle malignen Tumoren verstanden, welche einen gemeinsamen embryologischen Ursprung besitzen und primär aus Gewebe mesodermaler Abstammung hervorgehen.

Sarkome beschreiben eine heterogene Gruppe von Tumoren. Die Inzidenz histologischer Subtypen unterscheidet sich signifikant bei Kindern und Erwachsenen. Als Ergebnis sorgfältiger Dokumentation in regionalen und überregionalen Registern hat sich eine Zunahme der Inzidenz herauskristallisiert. Als Ursachen werden sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Alterationen diskutiert.³⁴ Potenzielle ätiologische Faktoren sind chemische Noxen, arsenhaltige Pestizide und Medikamente, Dioxin, Vinylchlorid, Immunsuppressiva, Alkylantien, anabole Steroide mit androgener Wirkung, humanes Immundefizienz-Virus und das humane Herpes-Virus Typ 8. Sarkome des Weichgewebes können assoziiert sein mit dem Retinoblastom, dem Li-Fraumeni-Syndrom, den Gardner- und Werner-Syndromen, dem Basalzellnävus-Syndrom (Gorlin-Goltz Syndrom), der Neurofibromatosis Typ 1 oder einigen Immundefizienz-Syndromen.

2.2 Biologie und Klassifizierung der Weichteilsarkome

2.2.1 Klassifikation und Entstehungsmechanismen

Weichteilsarkome sind maligne Tumoren mannigfaltigen histologischen Ursprungs mit unterschiedlicher Aggressivität.^{11, 49} Aus der niedrigen Inzidenz resultiert eine geringe Anzahl von relevanten Studien. Die Entstehungsmechanismen sind nicht genau geklärt.^{8, 52, 96} Immunhistochemische und molekulare Techniken zur korrekten Diagnosestellung sind wesentlich.⁶³ 40% aller Sarkome sind durch eine spezifische Translokation oder Mutation charakterisiert.¹¹ Die restlichen 60% zeigen keine charakteristischen Translokationen, wobei diese Gruppe 20% undifferenzierte Sarkome beinhaltet. Genetisch stark instabil zeigen sich Leiomyosarkome, das pleomorphe Rhabdomyosarkom, Liposarkom, die undifferenzierten pleomorphen Sarkome und speziell, das maligne fibröse Histiozytom (MFH).¹¹ In der WHO-Klassifikation werden mehr als 20 Subtypen unterschieden und einem mesenchymalen Ursprungsgewebe zugeordnet. Die histologische Typisierung der Weichteiltumoren ist insgesamt oft schwierig.^{1, 96, 109} (Tabelle 1)

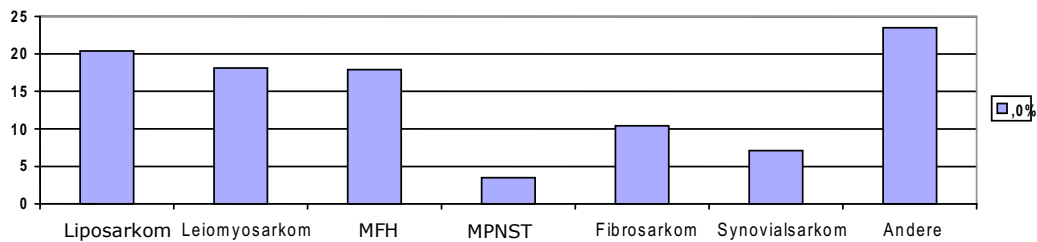
Tabelle 1 Typisierung der Weichgewebstumoren (nach WHO 2002)¹

Ursprungsgewebe	Tumor, Beispiel
Fibroblastäre/myofibroblastäre Tumoren	Fibrosarkom, Myxofibrosarkom
Sogenannte fibrohistiozytäre Tumoren	Malignes fibröses Histiozytom (MFH)
Lipomatöse Tumoren	Liposarkom
Glattmuskuläre Tumoren	Leiomyosarkom
Skelettal muskuläre Tumoren	Rhabdomyosarkom
Vaskuläre Tumoren	Angiosarkom
	Hämangioendotheliom
Extraskelettale Ewing-Sarkome/PNET	
Extraskelettale chondroosäre Tumoren	Extraskelettales Osteosarkom
Perivaskuläre Tumoren	Malignes Hämangioperizytom
	Malignes Myoperizytom
	Maligner Glomustumor
Tumore unklarer Differenzierung	Synoviales Sarkom
	Malignes Mesenchynom
	Klartzellsarkom
Mesotheliale Tumoren	Mesotheliom
Neurale Tumoren	MPNST

2.2.2 Pathologie und Histopathologie

Alle Weichgewebstumoren benötigen einer Biopsie zur exakten Diagnosestellung und Festlegung der Therapie. Die Biopsie wird in Form einer Excisions- oder einer Inzisionsbiopsie durchgeführt, wobei unterschieden wird zwischen offenem und geschlossenem Biopsieverfahren.⁸³ Die Feinnadelbiopsie wird der offenen Biopsie vorgezogen, wenn die primäre Diagnose bereits feststeht und mögliche Metastasen oder Rezidive untersucht werden sollen oder wenn durch die minimalinvasive Technik eine Kontamination des umliegenden Gewebes gering gehalten werden soll.¹⁰⁸ Die offene Biopsie wird favorisiert, wenn eine größere Gewebemenge zur histologischen Sicherung notwendig erscheint.³⁷ Die histopathologische Typisierung ist wesentliches Ziel der histo-pathologischen Auswertung. Dabei werden phänotypische Differenzierungsmerkmale der vorherrschenden Zellen untersucht. Aufgrund eines hohen Maßes an Variabilität der mesenchymalen Differenzierung hat sich die Immunhistochemie in der histopathologischen Diagnostik als unverzichtbar etabliert.^{50, 63, 96} Negative Marker für Keratin, Epithelmembranantigen und Protein S-100 lenken den Verdacht auf ein Sarkom.^{1, 23, 107} Die Hälfte aller Subtypen (Tabelle 2) dieser Klasse von Tumoren sind Liposarkome (19,5%), Leiomyosarkome (18,1%) und maligne fibröse Histiozytome (17,9%).^{38, 96}

Tabelle 2 Verteilung der histologischen Typen bei 3968 Patienten des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center anhand der Endhistologie³⁸



Im Falle der beiden letzteren kann eine positive Reaktion einiger Zellen auf Zytokeratin erfolgen, das Leiomyosarkom ist zusätzlich stark positiv auf muskelspezifisches Aktin und Desmin. Das multiple fibröse Histiozytom, das Fibrosarkom und das Leiomyosarkom sind fallweise positiv auf Vimentin.^{1, 23} (Tabelle 3) Aufgrund der Revision in der WHO-Klassifikation wird die Anzahl der MFH zu Gunsten der undifferenzierten pleomorphen Sarkome („Non-Other-Specified“) abnehmen.

Tabelle 3 Immunhistochemische, phänotypische Marker in der Diagnostik von Weichteilsarkomen (Beispiel)¹

Phänotyp	Marker
Muskel (skelettal)	Desmin
	Myoglobin
	Myogenin
Muskel (glatt)	Aktin
	Desmin
Endothel	CD 34
	CD 31 (PCAM)
Neural (neuronal)	Neurofilament
Neural (Nervenscheide)	S-100
	HMB-45
Kartilaginär	S-100
Lipomatös	S-100
	CD 34
"Synovial"	Zytokeratin
	Vimentin
"Epitheloid"	Zytokeratin
Fibrohistiozytär	A1-Antitrypsin
	CD 68
	A1- Antichymotrypsin
Fibrös	Vimentin

Bei intra-abdominellen und gastrointestinalen Sarkomen wird die immunhistochemische Bestimmung der c-KIT (CD 117)-Expression zum Beleg einer spin-delzelligen/myxoiden oder neuralen/epitheloiden Differenzierung (GIST = Gastrointestinaler Stromatumor) durchgeführt.⁸⁹ In manchen Fällen ist es erforderlich mehrere Techniken zu kombinieren (Immunhistochemie, Zytogenetik und/oder Molekulardiagnostik) um die definitive Diagnose festzustellen und um zusätzliche Informationen bezüglich Prognose und Management des Patienten, zu gewinnen.^{35, 63}

Steht die Diagnose Sarkom fest, ist der Differenzierungsgrad als unerlässliche Information zu ermitteln.¹⁰⁸ Unter „Grading“ wird das biologische Verhalten der Weichteilsarkome beschrieben, wobei differenziert wird zwischen gut (G₁), mäßig (G₂), schlecht differenziert (G₃) und undifferenzierten (G₄) Sarkomen.¹ (Tabelle 4)

Tabelle 4 Histopathologisches Grading von Weichteilsarkomen (nach UICC), 2002 ¹

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Abhängig ist dieses vom Zellreichtum, Mitoserate, nukleäre Anaplasie, Zellpleomorphismus, Nekroserate und anderen.^{38, 96} Es gibt verschiedene Systematiken zur Differenzierung: nach Coindre (Trojani-Score, 3-stufig) oder EORTC.⁸⁹ (Tabelle 6, Tabelle 7) Somit wird die Aggressivität am Gewebe festgestellt und die Unterteilung in die simplifizierende Bezeichnung „low-grade“(G₁, G₂) oder „high-grade“(G₃, G₄) Sarkome vorgenommen. Das Malignitätsspektrum entsprechend der Graduierung und dem zugehörigen histologischen Typ ist in Tabelle 8 zusammengefasst. Das „Staging“ beschreibt die Tumorausbreitung und wird in Europa und den USA anhand der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC 1997 dargestellt. Ergänzende Informationen liefern Präfixe. (Tabelle 5)

Maßgeblich für die Evaluation der lokalen chirurgischen Tumorthherapie ist die R-Klassifikation. Diese gibt als Entscheidungskriterium Aufschluss darüber, ob die durchgeführte chirurgische Maßnahme als ausreichend zu beurteilen ist.³⁸ In der Literatur sind unterschiedliche Methoden beschrieben, den Resektionsrand zu ermitteln.⁹³ Laut Tumorzentrum München¹ muss die Vollständigkeit der Tumorsektion histologisch belegt werden. Dabei wird empfohlen sowohl den minimalen als auch den maximalen Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand in mm anzugeben. Die Empfehlung beruht nach Angabe des Autors auf retrospektive Vergleiche der EORTC-Studien, welche die prognostische Bedeutung der tumorfreien Resektionsränder belegen. (Tabelle 9)

Tabelle 5 TNM-Klassifikation(nach UICC 1997)⁹⁶

TNM- Klassifikation (UICC 1997)					
	T Primärtumor	N Lymphknoten	M Metastasen	G Differenzierung	R Resektionsgrad
x	Nicht beurteilbar	Nicht beurteilbar	Nicht beurteilbar	Nicht beurteilbar	Nicht beurteilbar (z.B. Fragmente)
0	Kein Primärtumor	Keine regionären LK	Keine Metastasen		Kein Resttumor (nach Histologie)
1	<5 cm Durchmesser	Regionäre LK	Fernmetastasen M _{pul} , M _{Oss} , M _{Hep}	Gut differenziert	Mikroskopisch Resttumor, Ruptur
1a	Oberhalb der Faszie				
1b	Intra-, subfaszial, retroperitoneal, etc.				
2	>5 cm Durchmesser			Mässig differenziert	Makroskopisch Resttumor
2a	Oberhalb der Faszie				
2b	Intra-, subfaszial, retroperitoneal, etc.				
3				Schlecht differenziert	
4				Undifferenziert	

^a Definitionsgemäß als tiefe Tumorlokalisation zu bezeichnen sind: Handwurzel, Ellbeuge, Axilla, Kopf und Nacken, periklavikulär, paraspinal, Leistenbeuge, Schenkeldreieck, Kniekehle, Ferse, Fusswurzel und Mittelfuss. Zusätzlich Verwendung der Präfixe: „p“ nach Resektion und Histopathologie, „y“ während oder nach multimodaler Therapie, „m“ multiple Weichteilsarkome in einem anatomischen Bezirk, „r“ Rezidivtumor nach krankheitsfreiem Intervall

Tabelle 6 Graduierung der Weichteilsarkome nach Coindre (Trojani-Score)¹

Parameter	Punktzahl
1. Grad der Differenzierung (qualitativ)	
a) weitgehende Übereinstimmung mit normalem Gewebe	1
b) Zelltyp noch klar erkennbar	2
c) Zelltyp unbestimmt	3
2. Nekrose (semiquantitativ)	
a) Fehlt	0
b) Unter 50%	1
c) Über 50%	2
3. Mitosen (quantitativ; Angabe der Sehfeldzahl)	
a) 0-9	1
b) 10-19	2
c) 20+ (pro 10 HPF)	3
Grad 1 = Summe der Punktzahl	2-3
Grad 2 = Summe der Punktzahl	4-5
Grad 3 = Summe der Punktzahl	6-8

Tabelle 7 Graduierung der Weichteilsarkome nach van Unnik (EORTC)¹

		Punktzahl
1.	Mitosen	
	a) 0-2	0
	b) 3-20	1
	c) 20 + (pro 10 HPF)	2
2.	Nekrosen	
	a) Fehlen	0
	b) Vorhanden	1
	Mitosen	Nekrosen
Grad 1	0	0
	0	1
Grad 2	1	0
	1	1
	2	0
Grad 3	2	1

Tabelle 8 Malignitätsspektrum bei Weichgewebstumoren entsprechend histologischem Typ und Graduierung¹

Histologischer Typ		Malignitätsgrad		
		1	2	3
Fibrosarkom			+	+
Infantiles Fibrosarkom		+	+	
Dermatofibrosarcoma protuberans		+		
MFH		+	+	+
Liposarkom		+	+	+
	gut differenziert	+		
	myxoid	+	+	+
	rundzellig		+	+
	pleomorph		+	+
Leiomyosarkom		+	+	+
Rhabdomyosarkom				+
Angiosarkom		+	+	+
Malignes Hämangioperizytom		+	+	+
Synoviales Sarkom		+	+	+
Malignes Mesotheliom			+	+
Malignes Schwannom (MPNST)		+	+	+
Neuroblastom				+
Ganglioneuroblastom				+
Extraskeletales Chondrosarkom		+	+	+
Myxoides Chondrosarkom		+	+	+
Mesenchymales Chondrosarkom				+
Extraskeletales Osteosarkom			+	+
Maligner Granularzelltumor			+	+
Alveolar soft part sarcoma			+	+
Epitheloides Sarkom			+	+
Klarzellsarkom			+	+
PNET/Ewing-Gruppe				+

Tabelle 9 Pathologische R-Klassifizierung nach der Resektion von Weichteilsarkomen¹

Pathologische R- Klassifizierung nach der Resektion von Weichteilsarkomen

R0	Kein Residualtumor
R1	Residualtumor nur mikroskopisch
R2	Residualtumor schon makroskopisch nachweisbar

Kurative Tumorresektion = R0 in Abwesenheit oder nach Resektion von Metastasen

2.3 Diagnostik der Weichteilsarkome

2.3.1 Klinisches Bild

Extremitäten (45,7 %) und Körperstamm (10,7 %) stellen zusammen (56,4 %) die häufigsten Prädilektionsstellen für die Entstehung von Weichteilsarkomen dar. Dem Retroperitoneum, dem Achsenorgan und dem Kopf- Hals-Bereich werden 27,2 % zugeordnet, die viszerale Lokalisation beträgt 16,4%.³⁸ Lymphknotenmetastasen sind mit 3% durchweg selten. Ausnahmen stellen Synovial- und Rhabdomyosarkome sowie epitheloidzellige Sarkome dar, hier können sie 10%-20% betragen.⁶⁶ Fernmetastasierung wird ebenfalls selten beobachtet und wenn vorhanden, betrifft es bei über 50,0 % aller Patienten ausschließlich die Lunge.⁶ Sarkome treten je nach Lokalisationen, meist als schmerzlose Schwellung auf und werden oft für lange Zeit ignoriert oder verharmlost. (Tabelle 10) (Abbildung 1)

Bei intraabdomineller, retroperitonealer oder pelviner Lokalisation werden sie eventuell nicht erkannt. Oft sind es die sekundären Symptome, welche durch Infiltration und Verdrängung benachbarter Strukturen entstehen, die zur Untersuchung und Diagnose führen. Die Anamneseerhebung und die klinische Untersuchung sind die ersten Schritte bei der Exploration des Primärtumors. Dabei werden gezielt Hinweise auf sekundäre Probleme gesucht. Grundsätzlich sind alle Raumforderungen als malignitätsverdächtig einzustufen, welche: symptomatisch, über 5 cm, mit Größenzunahme, neu aufgetreten und mehr als 4 Wochen persistieren.³⁸ Die sorgfältige Erhebung und Dokumentation der klinischen und bildgebenden Untersuchung soll Aufschluss geben über Lokalisation, strukturelle Zuordnung, Lagebeziehung zu Faszien oder Leitungsbahnen, Ausdehnung und Größe. (Tabelle 11)

Es müssen Differentialdiagnosen in das weitere therapeutische Vorgehen miteinbezogen werden. Beispielweise kann es sich bei einem retroperitonealem Tumor um ein Teratom, Lymphom oder die Metastasen eines Hodentumors handeln.⁹⁶ Je nach Tumorlokalisation werden technische Untersuchungen bei der Differentialdiagnostik herangezogen.^{41, 96} Weichteilsarkome metastasieren selten lymphogen (unter 10%), die Untersuchung der Lymphknotenstationen ist aber obligat.⁴¹

Tabelle 10 Diagnostik Weichteilsarkome, mögliche Symptome¹¹⁰

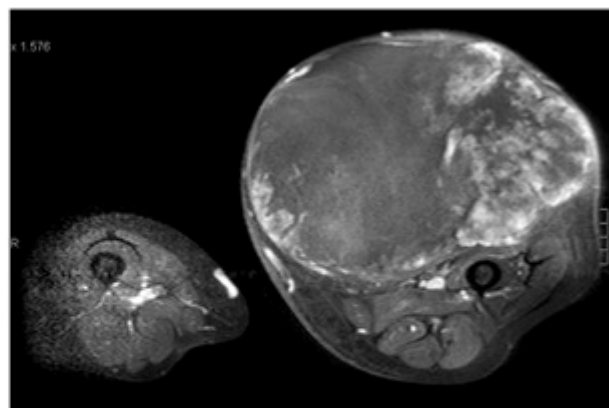
Tumorverdacht, mögliche Symptome
Schmerzlose Schwellung
Lymphknotenschwellung
Schmerzen unklarer Genese
Lokale Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Hyperthermie)
Ungewollte Gewichtsabnahme bis zur Kachexie (jedoch nicht typisch bei Erkrankung an einem Weichteilsarkom)
Lähmungen
Nachtschweiß
Blässe
Leistungsknick

Tabelle 11 Ablauf Klinische Untersuchung bei Verdacht auf Weichteilsarkom ¹¹⁰

Klinische Untersuchung	
Inspektion	Inspektion des entkleideten Patienten
	Lokalisation und Ausdehnung einer Schwellung, Beziehung zu anatomischen Nachbarstrukturen
	Entzündungszeichen, Hautverfärbung, Retraktionsphänomäne
	Muskelhypo- oder -atrophie
Palpation	Tumorausdehnung und -konsistenz (weich, prallelastisch, derb)
	Beziehung zu Haut und tieferen Gewebsschichten (verschieblich oder fixiert)
	Druck- oder Bewegungsschmerz
	Palpation der Lymphknoten (submandibulär, supraclaviculär, axillär, inguinal, popliteal), subtile Untersuchung der lokoregionären Lymphknoten
	Palpation der Mammæ
	Palpation der Schilddrüse
	Palpation des Abdomens und des Nierenlagers
	Rektal-digitale Untersuchung
	Untersuchung der Genitalien
Perkussion/Auskultation	Perkussion und Auskultation der Lungen
Funktionsprüfung der betroffenen Extremität oder Region	Gelenkbeweglichkeit nach Neutral-Null-Methode
	Sensomotorik und Durchblutung
	Umfangmessung

Abbildung 1 Patientin mit großen Liposarkom G2 des linken Oberschenkels.

Der Tumor wird in vielen Fällen auch heute noch bei aufgeklärten Patienten im ärztlich bestens versorgten Großstadtbereich negiert.



2.3.2 Bildgebung und Differentialdiagnose

Das bildgebende Verfahren der Wahl im Extremitätenbereich stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Diese ist für die Nachweis- und Kontrolldiagnostik der Computertomographie- (CT) und Ultraschalluntersuchung überlegen.¹ (Abbildung 2, Abbildung 1, Abbildung 3)

Unerlässlich ist eine Röntgenuntersuchung in zwei Ebenen. Eine knöcherne Mitbeteiligung kann ausgeschlossen/nachgewiesen werden und die Erkennung von Verkalkungen ermöglicht werden. Trotz des niedrigeren Stellenwertes in der Diagnostik, liefert das konventionelle Röntgenbild Informationen über Knochenarrosionen, Knochendeformierungen und Periostreaktionen, es lassen sich zusätzlich Gelenkschwellungen oder veränderte Fettlamellen abbilden. (Abbildung 3) Somit können bereits zu Beginn des Prozesses der Diagnoseermittlung wichtige differentialdiagnostische Überlegungen in den Untersuchungsablauf mitbezogen werden.^{4, 64}

Die MRT-Untersuchung ist vor einer Biopsieentnahme durchzuführen, anderenfalls besteht die Gefahr der Fehlinterpretation durch biopsiebedingte Veränderungen. Die MRT hat in mindestens zwei Schichtebenen durchgeführt zu werden, es werden die Ausdehnung und die Lokalisation des Tumors genau erfasst. Ergänzend können CT oder ein PET-CT angewendet werden. (Abbildung 5) Die mögliche Fernmetastasierung im Thorax und Abdomen wird durch eine CT-Staginguntersuchung geprüft. Zur Beurteilung der Fernmetastasierung im Knochen wird die Skelettszintigraphie bevorzugt durchgeführt. Beim Therapie-Monitoring sind die MRT-Untersuchung oder das PET-CT das Verfahren der Wahl. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erfasst die Stoffwechselaktivität des Tumorgewebes und hat sich zunehmend zur Erfassung rezidivierender Tumormanifestationen etabliert, vor allem in Kombination mit der CT (PET-CT).⁴

Abbildung 2 33-jähriger Patient mit einem pleomorphen Liposarkom (G3) des rechten Oberschenkels.

Axialer CT-Schnitt, da aufgrund eines Schrittmachers kein MRT möglich war. Die regionale Abgrenzung zu Gefäßen und Nerven sowie die Beurteilung der Tumorausdehnung insgesamt ist deutlich schwieriger als im MRT

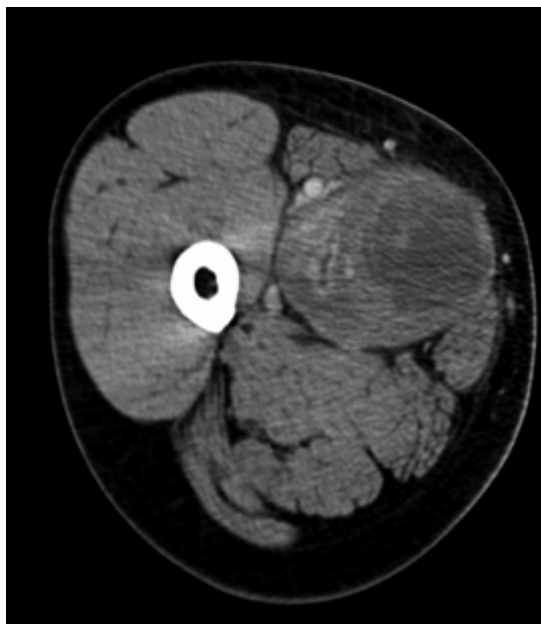


Abbildung 3 Synovialsarkom⁷² des Fusses bei einer 21-jährigen Patientin, Schmerzen im Fuß seit 2 Jahren: MRT des Fusses axial, Röntgen ap.
Man sieht das später bestätigte Synovialsarkom mit den typischen Kalzifizierungen im Tumor.

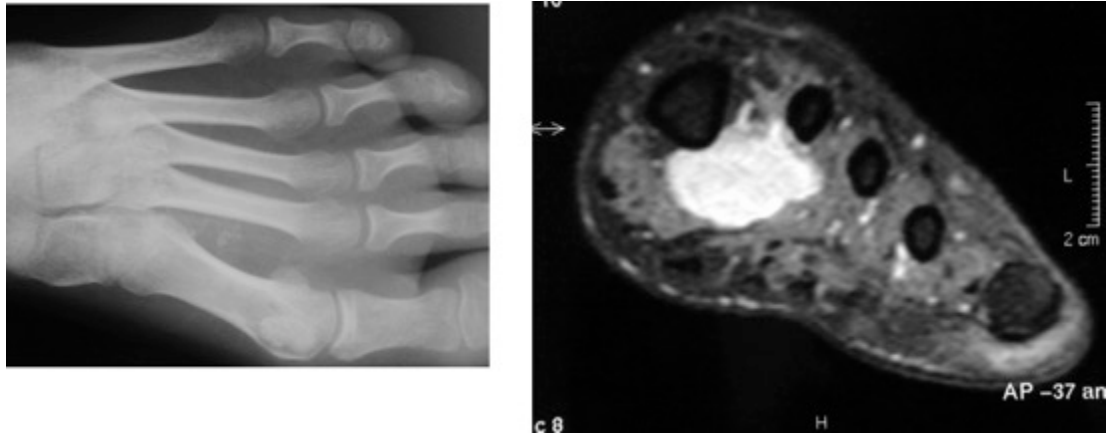


Abbildung 4 Doppelultraschall⁷² Patient mit myxoiden aber undifferenzierten Weichteilsarkom nahe der Superficialisgefäße der rechten Oberschenkeladduktorenloge.
Gleicher Patient wie Abbildung 2. Im Dopplerultraschall ist die Gefäßnähe gut erkennbar, die Abgrenzung zur Umgebung aber methodenspezifisch schwierig.

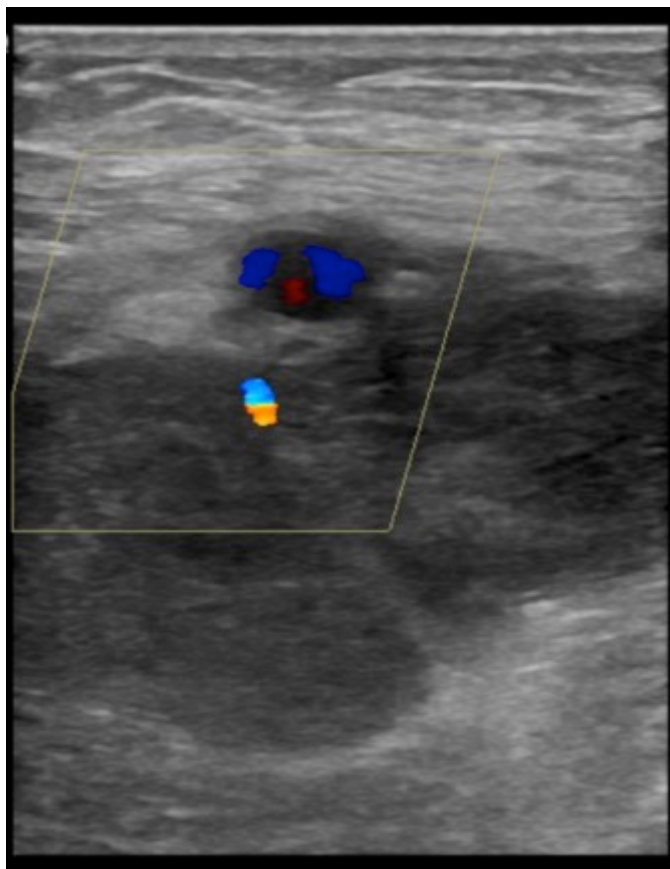
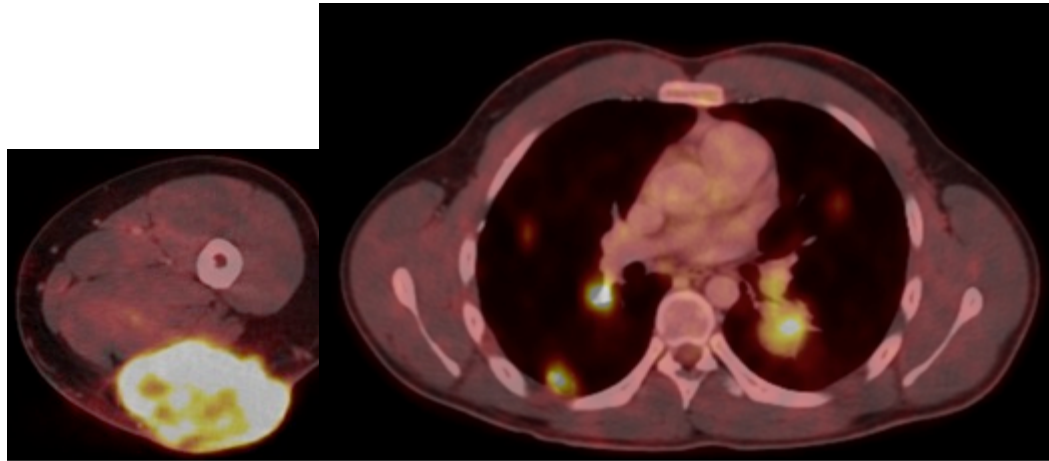


Abbildung 5 FDG WB-PET-CT eines pleomorphen Sarkoms bei einem 21-jährigen Patienten.

Man sieht den ausgesprochen hohen Uptake der Glucose im lokalen Tumor und in der pulmonalen Metastasierung.



Die radiologische Betrachtungsweise von Weichteilsarkomen ist generell nicht spezifisch.

(Abbildung 6) Bekannte diagnostische Merkmale vereinfachen die differentialdiagnostischen Überlegungen. Eine Gemeinsamkeit benigner als auch maligner Tumore stellt das vorwiegend solitäre Auftreten dar. Benigne Formen überwiegen in der Gruppe mit multiplen Läsionen (Fibrome, Lipome, Hämangiome, Xantome, Glomustumore, Neurofibrome) gegenüber den malignen Formen (Kaposisarkome, Angiosarkome, Metastasen).^{2,3,27} Eine rasche Progredienz deutet auf ein Weichteilsarkom hin, wobei benigne Läsionen, beispielsweise Hämangiome, auch in Betracht gezogen werden sollten. Die Lokalisation kann vereinzelt differentialdiagnostische Hinweise geben. Beispielsweise werden Weichteile von Hand und Fuß von oberflächlichen Fibromatosen, Riesenzelltumoren und extraskelettalen Chondromen bevorzugt, wobei die Schulterregion öfter von Elastofibromen und Desmoiden betroffen wird. Die Sehnen an der Hand, am Ellenbogen und am oberen Sprunggelenk werden von Xanthomatosen oder der PNS befallen. Das Synovialsarkom ist bevorzugt im Bereich des Knie- und oberen Sprunggelenkes zu finden. Die Dignität des Tumors wird anhand von Tumorform, Tumorkontur und Ausbreitungstyp erarbeitet: ungleichmäßig abgegrenzte Raumforderungen sind eher maligne einzustufen als ovaläre und rundliche Formen. Glatte Abgrenzungen und Zeichen eines raumfordernden Wachstums mit Verdrängung von Bindegewebssepten und Faszien deuten auf einen benignen Tumor hin oder auf eine nicht-neoplastische Raumforderung.^{27,47} Im Gegenzug dazu, sprechen unscharfe oder irreguläre Berandungen und kompartmentüberschreitende Ausdehnungen mit invasivem Wachstumsmuster für ein Malignom. Differentialdiagnostisch sollten hierzu beispielsweise Liposarkome in Betracht gezogen werden, welche charakteristischerweise ein verdrängendes Wachstum mit mikroskopisch nachweisbarer Infiltration aufweisen. Benigne Läsionen, wie Hämangiome, Hämatome, Abszesse oder aggressive Fibromatosen erscheinen oft unscharf begrenzt. (Tabelle 12)^{2, 3, 27, 47, 53}

Abbildung 6 Diagnostischer Algorithmus ⁴⁷

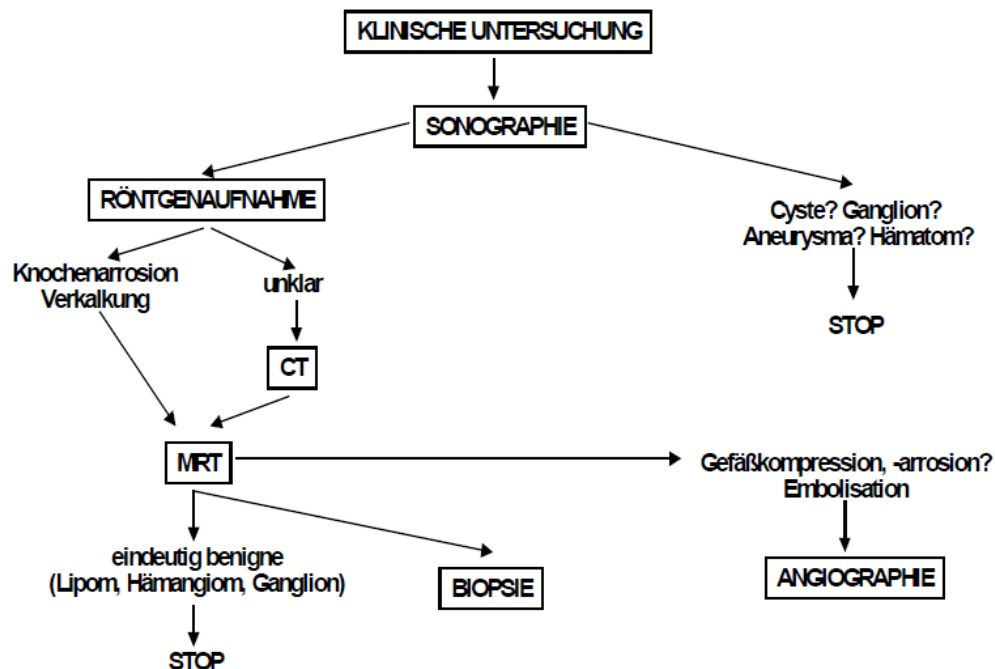


Tabelle 12 Radiointensität von Tumoren ^{47, 65}

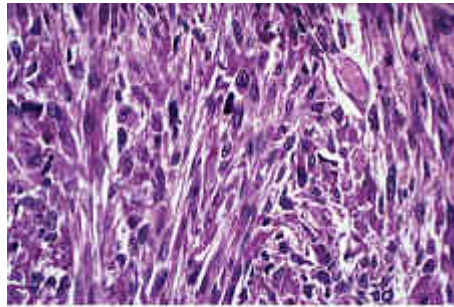
Radiointensität von Tumoren	
Negative Dichtwerte (bis -80HE)	Positive Dichtwerte
fettgewebshaltige Tumoren	Verkalkungen: rundlich ₂ , bogen-/ringförmig ₃ , schalenförmig ₄ , homogen wolkig ₅
zystische Läsionen	Verknöcherungen
ältere Hämatome	
Abszesse	
Tumore mit hohem Flüssigkeitsgehalt ₁	

₁ Myxome, myxoides Liposarkom; ₂ Phlebolithen; ₃ chondroide Matrix in extraskelettalen Chondromen, Osteochondromen und Chondrosarkomen; ₄ nicht neoplastische Kalzifikationen, Störungen des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels, schwere neurologische Erkrankungen, Tendinitis, Verkalkte Hämatome, Abszesse, Gichttophi, idiopathische pseudotumoröse paraartikuläre Verkalkungen, amorphe Verkalkungen in Synovialsarkomen; ₅ osteoide Matrix (ossifizierende Lipome, Chondrome, Hämangiome, hochdifferenzierte Liposarkom)

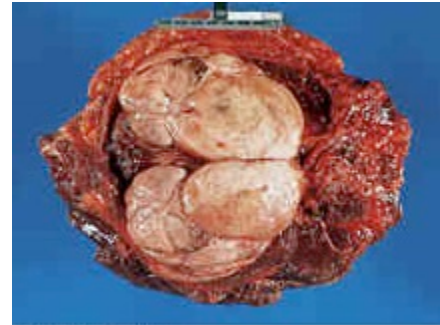
2.3.3 Fibrosarkom

Das Fibrosarkom ist ein maligner Tumor mit charakteristisch bündelförmig geordneten fibroblastenähnlichen Zellen mit unterschiedlicher Kollagenbildung, Zellbildung und mitotischer Aktivität.^{1, 108} (Abbildung 7) Es ist meist positiv auf Desmin, Aktin und Vimentin.²⁵

Abbildung 7 Fibrosarkom, Beispiel



© 2006 Elsevier Inc.

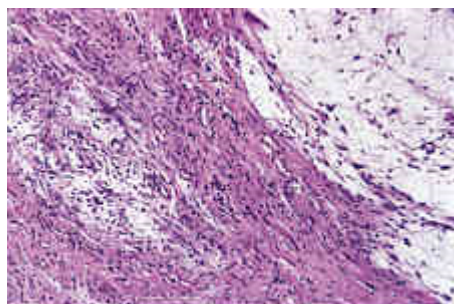


© 2006 Elsevier Inc.

2.3.4 Myxofibrosarkom

Ehemals bekannt als myxoides malignes fibröses Histiozytom ist das Myxofibrosarkom, wie es nach neuer Nomenklatur benannt wird, ein maligner Tumor mit unterschiedlicher Kernpleomorphie und unterschiedlich ausgeprägtem myxoiden Stroma. (Abbildung 8) Er umfasst ein größeres Spektrum maligner fibroblastärer Tumoren.¹⁰⁸

Abbildung 8 Myxofibrosarkom, Beispiel



© 2006 Elsevier Inc.



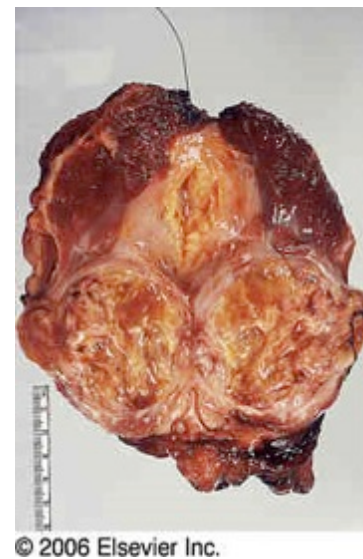
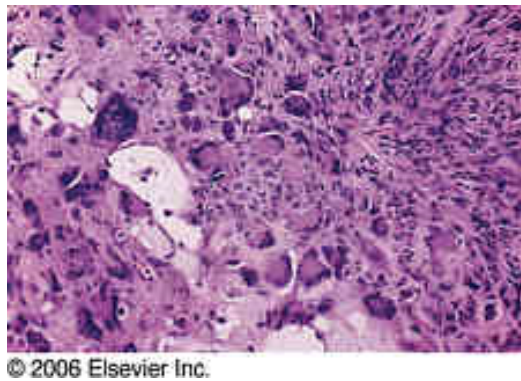
© 2006 Elsevier Inc.

2.3.5 Malignes fibröses Histiozytom (MFH)

Das MFH ist ein Sarkom mit primitiven fibroblastären Zellen und war früher eines der am häufigsten diagnostizierten Sarkome des Erwachsenenalters.¹ (Abbildung 9)

Aufgrund einer Revision der WHO in der Klassifizierung der Sarkome wird die Anzahl der diagnostizierten malignen fibrösen Histiozytomen stark zugunsten des undifferenzierten pleomorphen Sarkoms zurückgehen.^{1, 106}

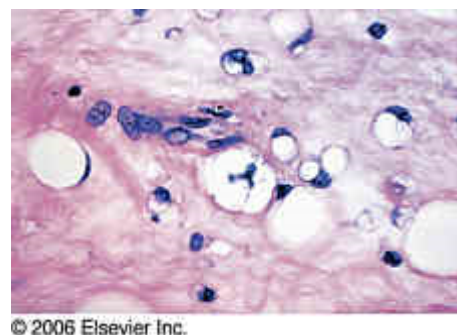
Abbildung 9 MFH, Beispiel



2.3.6 Liposarkom

Das Liposarkom ist eines der häufigsten Sarkomtypen des Weichgewebes mit unterschiedlichem Grad und Ausmaß in der Fettzelldifferenzierung. (Abbildung 10) Die korrekte Diagnose der Subtypen ist wichtig in Bezug auf die unterschiedlich ausfallende Therapie und Prognose.^{1, 73}

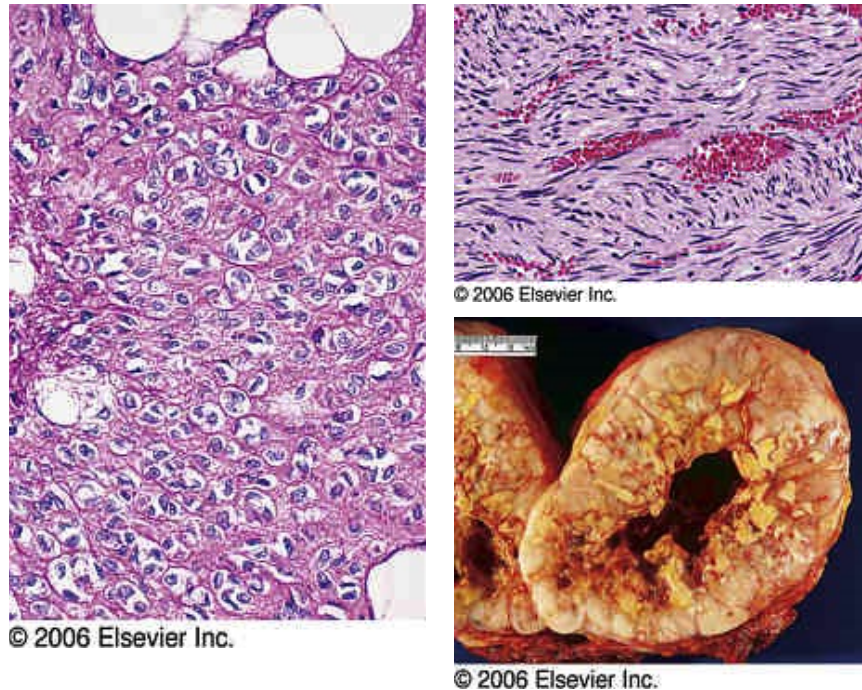
Abbildung 10 Liposarkom, Beispiel



2.3.7 Leiomyosarkom

Das Leiomyosarkom besteht aus ausgereiften Fettzellen, Lipoblasten und gelegentlich aus atypischen hyperchromatischen Zellen.¹⁰⁸ (Abbildung 11) Es ist ein maligner Tumor mit Differenzierung der Zellen entsprechend der glatten Muskulatur.¹ Der Malignitätsgrad kann sowohl gering als auch sehr hoch ausfallen, besonders entsprechend der Zahl der Mitosen.¹

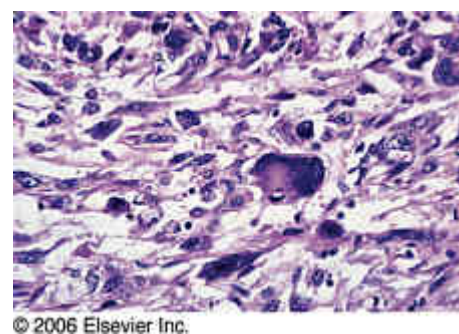
Abbildung 11 Leiomyosarkom, Beispiel



2.3.8 Rhabdomyosarkom

Das Rhabdomyosarkom ist als hochgradig maligne einzustufen und tritt vorwiegend im Kindes- und jugendlichen Alter auf. Es ist ein Sarkom mit Differenzierung im Sinne der Skelettmuskelzellen. (Abbildung 12) Es weist Subtypen auf mit unterschiedlichen Prognosen.^{1, 67, 108}

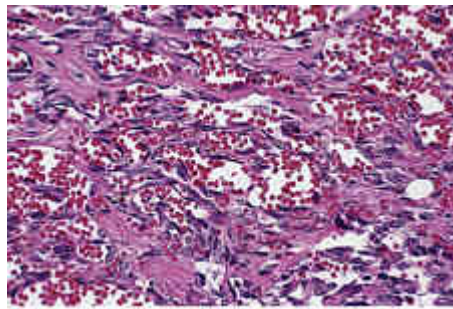
Abbildung 12 Rhabdomyosarkom, Beispiel



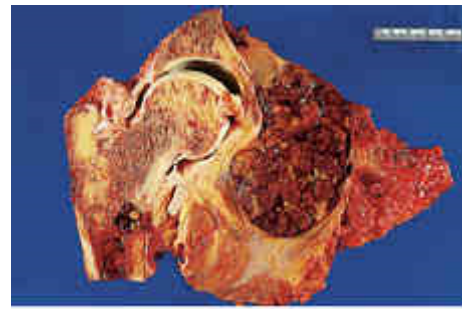
2.3.9 Angiosarkom

Das Angiosarkom ist ein seltener maligner Tumor endothelialer Zellen mit unterschiedlicher vaskulärer Ausreifung.¹ (Abbildung 13) Entsprechend der Differenzierung können unterschiedliche Malignitätsgrade vorkommen.^{1, 62}

Abbildung 13 Angiosarkom, Beispiel



© 2006 Elsevier Inc.

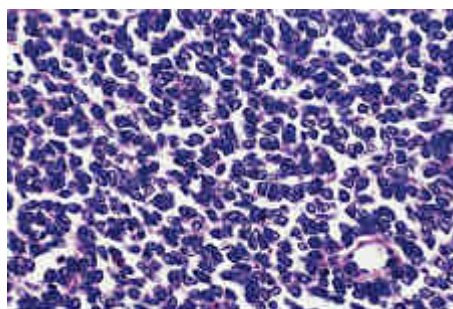


© 2006 Elsevier Inc.

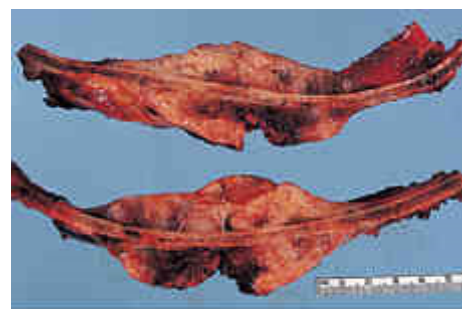
2.3.10 Ewing-Sarkom/Neuroepitheliom [PNET]

Das Ewing-Sarkom/Neuroepitheliom [PNET] ist ein Tumor, welcher sich vermutlich von neurogenen Stammzellen ableitet und entsprechend aus primitiven neuroektodermalen Zellen zusammengesetzt ist. Die t(11:22) Translokation liegt bei beiden Tumorentitäten vor. Das Differenzierungsspektrum reicht von gering neural bei primitiven neuroektodermalen Tumoren bis hin zu hoher Differenzierung beim Neuroepitheliom^{1, 45, 69} (Abbildung 14)

Abbildung 14 Ewing Sarkom/PNET, Beispiel



© 2006 Elsevier Inc.

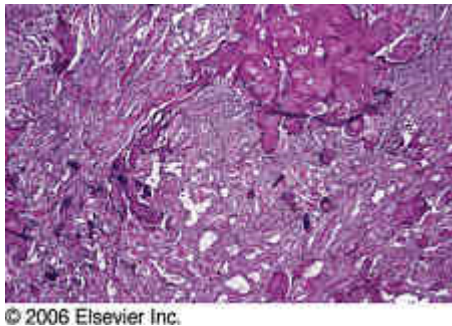


© 2006 Elsevier Inc.

2.3.11 Synoviales Sarkom

Die Prädispositionsstelle des Synovialsarkoms ist die untere Extremität junger Erwachsenen und zeichnet sich durch eine charakteristische Translokation (X;18)(p11;q11) aus. Es sind in der Literatur drei histologische Subtypen dieses malignen Tumors beschrieben: monophasisch, biphasisch und schwach differenziert.²⁰ Es überwiegen epitheliale und/oder sarkomatöse Baumuster.⁴⁵ Das Synovialsarkom wächst langsam und ist oft schmerzhaft.⁹ Im Gegensatz zu anderen Sarkomtypen wird häufig beobachtet, dass neben den hämatogenen Metastasen in der Lunge, regionale Lymphknotenmetastasen auftreten.¹ (Abbildung 15)

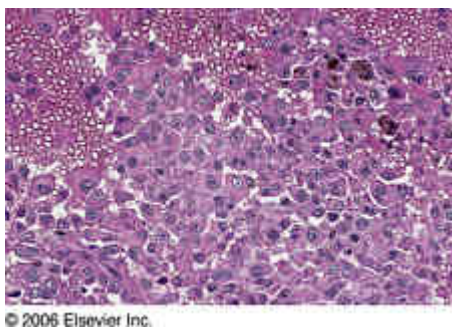
Abbildung 15 Kalzifizierendes synoviales Sarkom¹⁰⁴



2.3.12 Epitheloidzellsarkom

Das Epitheloidzellsarkom tritt vorzugsweise im jungen Erwachsenenalter auf und stellt einen malignen Tumor dar, welcher aus Zytokeratin- und Vimentin- enthaltenden Zellen besteht.^{77, 108} (Abbildung 16) Der Tumor weist eine hohe Rezidiv- und Metastasierungsrate auf.²²

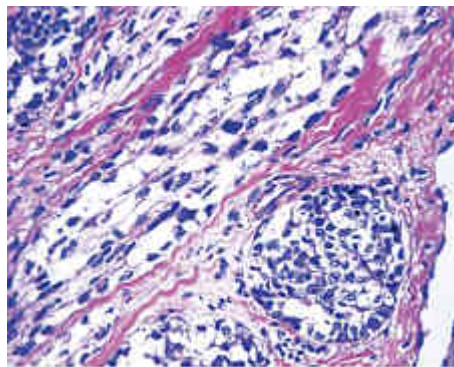
Abbildung 16 Epitheloidzellsarkom, Beispiele



2.3.13 Klarzellsarkom

Das Klarzellsarkom ist ein rarer maligner Tumor neuroektodermalen Ursprunges, welcher im jungen Erwachsenenalter auftritt und vorzugsweise an den Extremitäten lokalisiert ist. Er weist eine charakteristische, minimal pleomorphe Struktur auf mit niedriger mitotischer Aktivität. Das Klarzellsarkom ist in wenigen Fällen morphologisch nicht von einem malignen Melanom zu unterscheiden.⁶¹ (Abbildung 17)

Abbildung 17 Klarzellsarkom des Weichgewebes, Beispiel



© 2006 Elsevier Inc.

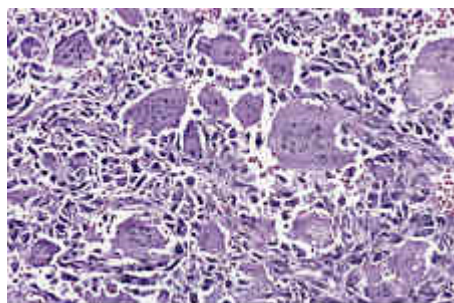


© 2006 Elsevier Inc.

2.3.14 Maligner Riesenzelltumor

Der maligne Riesenzelltumor ist ein seltener extraskelletaler bösartiger Tumor, welcher aus einem Konglomerat von multinukleären Riesenzellen, mononukleären Histozyten und Fibroblasten besteht.⁴⁶ (Abbildung 18)

Abbildung 18 Maligner Riesenzelltumor des Weichgewebes, Beispiel



© 2006 Elsevier Inc.

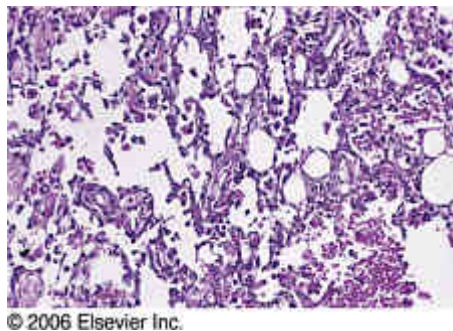


© 2006 Elsevier Inc.

2.3.15 Lymphangiosarkom

Das Lymphangiosarkom ist ein maligner Tumor des Gefäßendothels, welcher in chronisch ödematösen Extremitäten entsteht. In der Literatur wird ein Zusammenhang erkannt zwischen bevorzugter Entstehung dieses Tumors bei vorhandenem post-mastektomischen Lymphödem (Stewart-Treves-Syndrom). Der Tumor besteht aus einzelnen oder multiplen hämorrhagischen Knötchen und hat eine schlechte Prognose.^{92, 105} (Abbildung 19)

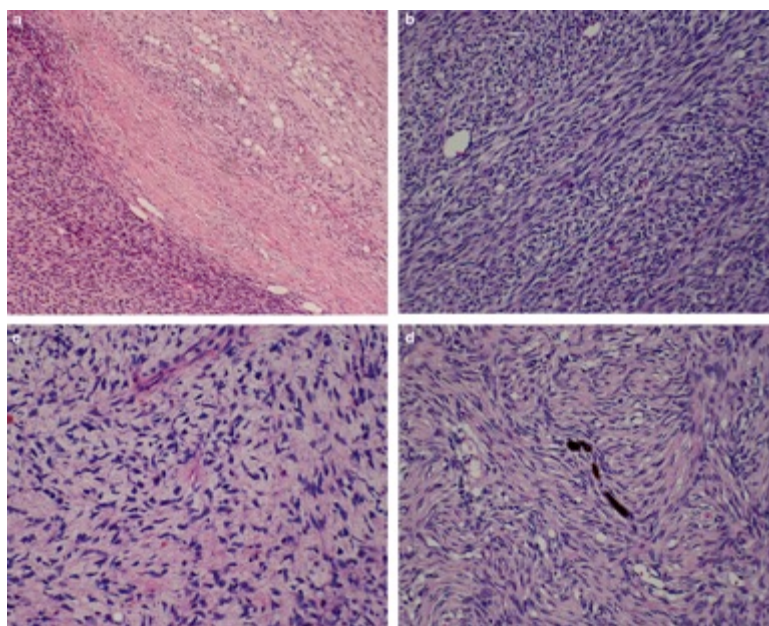
Abbildung 19 Lymphangiosarkom, Beispiel



2.3.16 Dermatofibrosarcoma protuberans

Das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ist einer der Dermis und deren unterliegendem Weichgewebe zugeordneter maligner Tumor, welcher sich durch langsam infiltratives Wachstum, niedrigem metastatischem Potential und einer hohen lokalen Rezidivrate nach unzureichender chirurgischen Resektion charakterisiert.⁵⁶ (Abbildung 20 aus: Elsevier, 2006.)

Abbildung 20 Dermatofibrosarcoma protuberans, histologische Varianten.



2.4 Therapie der Weichteilsarkome

2.4.1 Allgemeine Therapiegrundsätze

Weichteiltumore treten bevorzugt an den Extremitäten auf und benötigen eine umfassende Therapiestrategie.³⁸ Der Fokus wird in diesem Zusammenhang auf die lokale Tumormanifestation gerichtet, wobei die Therapie drei Zielpunkte verfolgt: Bestmögliche Tumorüberwachung, Erhalt von Funktion und Gliedmaßen, Prävention der Fernmetastasierung. Die Tumorkontrolle beinhaltet alle Maßnahmen, welche bestmöglich zur Devitalisierung und Entfernung des Tumors führen. Es werden einzelne oder kombinierte Maßnahmen durchgeführt, wobei das Therapieergebnis abhängig von der histopathologischen Untersuchung ist, hierfür werden vitale oder regressiv/nekrotische veränderte Tumorzellen bestimmt.⁹⁶ Die Behandlungsstrategie wird vom Tumorstadium beziehungsweise den Prognosefaktoren bestimmt.⁸⁹

Tabelle 13 Bewertung des Therapie Effektes (nach WHO)⁹⁶

	Beschreibung	Bedingungen
CR	Komplette Remission ("complete response")	Vollständige Rückbildung
NED	"no evidence of disease"	Nachweis von Tumorfreiheit
PR	Partielle Remission ("partial remission")	Rückbildung $\geq 50\%$
NC	Stabile Erkrankung ("no change")	Keine Größenänderung, Reduktion $\leq 50\%$, Grössenzunahme $\leq 25\%$
PD	Progression ("progressive disease")	Neue Läsionen, Grössenzunahme $\geq 25\%$
Bewertung des Gesamterfolges: Rate objektiver Remissionen = CR+PR		
Bewertung histologisch: pCR = keine vitalen Tumorzellen, komplette Remission. FHR = vereinzelte Zellen oder $\leq 25\%$ vitaler Tumor, "favourable histological response")		

2.4.2 Chirurgische Therapie

Dank verbesserten onkologischen Therapiekonzepten ist es heute möglich, in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit von Chirurgen/Orthopäden, Onkologen, Strahlentherapeuten, Radiologen und Pathologen, bereits vor der Resektion eines Tumors die Therapie einzuleiten und sie dann postoperativ, in differenzierter Form über einem adäquaten Zeitraum fortzusetzen.¹ Aus diesen angewandten Verfahren resultieren beachtliche Verbesserungen der Prognose, wobei die Langzeitaspekte der meist jugendlichen Patienten verstärkt berücksichtigt werden können. Allgemeines Ziel der chirurgischen Therapie ist die komplette Entfernung des Tumors.¹⁷ Es gibt in Deutschland die Empfehlung, Standardverfahren zur operativen Therapie von Primär- und Rezidivtumoren zu folgen, Ziel ist die Resektion weit im Gesunden.⁸⁹ Bevor solch ein Eingriff am Patienten stattfindet, wird präoperativ die Ausdehnung des Tumors abgeklärt, da anhand dieses wichtigen Parameters das weitere Vorgehen geplant wird. Heutzutage, als Standard anerkannt, ist das bereits 1977 von Enneking entwickelte System, welches die Stadieneinteilung maligner Läsionen des Bewegungsapparates klassifiziert. (Ta-

belle 14) Zudem wurden von Enneking Richtlinien für die anzustrebenden Resektionsgrenzen aufgestellt. (Tabelle 15)¹⁷

Tabelle 14 Stadieneinteilung maligner Läsionen des Bewegungsapparates, nach Enneking¹⁷

	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
Grading	G1	G1	G2/3	G2/3	G1-3	G1-3
Ausdehnung	T1	T2	T1	T2	T1	T2
Metastasen	M0	M0	M0	M0	M1	M1

Tabelle 15 Resektionsgrenzen nach Enneking¹⁷

	Resektionsebene	Pathologisches Ergebnis
Intrakapsulär	Intraläsional	Resektionsrand im Tumor
Marginal	Extrakapsulär, aber im begleitenden reaktiven Gewebe	Reaktives Gewebe eventuell mit Satellitenläsionen des Tumors
Weit	Ausserhalb des reaktiven, im normalen Gewebe (2-3 cm)	Tumorfreier Resektionsrand
Radikal	Extrakompartimental	Tumorfreier Resektionsrand

Die weite Excision umfasst eine „en-bloc“-Resektion des Tumors unter Einschluss einer Manschette gesunden Gewebes.^{17, 89} Das Verfahren beinhaltet die spindelförmige Umschneidung der PE-Narbe.¹⁷ Die Rate der Lokalrezidive nach weiter Excision liegt nach Literaturangabe im Bereich von 10,0 % bis 45,0 %, wobei das Einhalten einer Sicherheitszone sich als erfolgsversprechend darstellt.⁸⁹ Nach durchgeführten Resektionen mit weniger als 10 mm Abstand zum Tumor ist mit signifikant höherer Anzahl von Lokalrezidiven zu rechnen als bei Überschreiten dieses Abstandes.^{80, 94} Aus diesem Grund wird bei intramuskulärer Resektion ein Erreichen eines Mindestabstandes von mehr als 10 mm zumindest in longitudinaler Ausdehnung verfolgt. Dadurch soll ein prognostisch besseres Resultat erzielt werden.⁹⁶

Die radikale Resektion beschreibt die Kompartimentresektion, welche die Entfernung der Muskelgruppen von Ansatz bis Ursprung beinhaltet. Diese Methode ist nur selten indiziert.⁸⁹ Auch hierbei werden PE-Narbe, Narben von etwaigen Voroperationen oder ulzerierenden Strahlenschäden und Drainagekanälen weit mit umschnitten. Zusätzlich erfolgt, je nach Befundausdehnung, die vollständige Resektion eines umliegenden Gelenkes, Knochens, Nervens oder Gefäßes.¹⁷

Noch vor 20 Jahren stellte die Amputation ein häufiges Verfahren in der Therapie von Weichteiltumoren der Extremitäten dar. Heutzutage ist die Amputation dann indiziert, wenn jegliche rekonstruktive, präoperative und multimodale Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurde und trotzdem keine freien Resektionsränder erzielt werden konnten.⁸⁹ Die Amputation hat unumstritten die niedrigste Lokalrezidivrate aller Verfahren. Trotzdem konnte kein expliziter Vorteil in der Überlebenszeit der Patienten mit Amputation erkannt werden,⁸⁵ was den Kurs zum Erhalt von Funktion und Extremität bekräftigt.⁹⁶ Desweiteren besteht die Indikation zur Amputation dann, wenn eine Prothesenversorgung das zu erwartende funktionelle Resultat übertreffen würde.⁸⁹ Es stehen der Amputation verwandte Verfahren zur Verfügung, z.B. Exartikulationen oder Hemipelvektomien, welche bei Befall der versorgenden nervalen Strukturen durchgeführt werden müssen.¹⁷

Zu den operativen Methoden zur Therapie von Weichteilsarkomen stehen grundsätzlich die oben genannten chirurgischen Eingriffe zur Auswahl. Für zahlreiche Eingriffe ist ein interdisziplinäres Therapie-Konsil im Tumorzentrum unumgänglich, da häufig Spezialkenntnisse aus anderen chirurgischen Gebieten benötigt werden. Unerlässlich ist intraoperativ die Markierung von Lokalisationen reduzierter Sicherheitsabstände, um ggf. eine spätere Nachresektion und die postoperative Radiatio zu erleichtern. Obligatorisch ist die exakte Markierung des Resektates für die Pathologie. Bei Kontamination des Operationssitus durch Tumorgewebe besteht das Risiko eines Lokalrezidivs. In Abhängigkeit vom Befund werden postoperativ oder auch präoperativ die Amputation oder adjuvante Therapien, wie Strahlen- oder Chemotherapie, diskutiert. Dies bedingt die Tatsache, dass Operationen der Weichteiltumore hochgradig individuelle Eingriffe darstellen. Es müssen immer rekonstruktive Maßnahmen in die therapeutischen Überlegungen miteinbezogen werden. So ist die Voraussetzung für eine Extremitäten-erhaltende Operation infolge einer durchgeführten Tumorsektion eine unbeeinträchtigte Nerven-, Blut- und Muskelfunktionsversorgung sowie eine suffiziente Weichteildeckung.¹⁷

Die plastisch-chirurgischen Rekonstruktionsmaßnahmen sind nach onkologisch adäquater Resektion notwendig und sind darauf ausgelegt bestimmte Zielpunkte zu erreichen, wie in (Tabelle 16) dargestellt. Die zur Verfügung stehenden Therapiemodalitäten sind der (Tabelle 17) zu entnehmen. Die Indikationen werden individuell bestimmt und angepasst, wobei das Lebensalter und die Lebenserwartung des Patienten sowie die Erfahrung des Operateurs eine Rolle spielen.⁵

Tabelle 16 Zielpunkte Hautweichteilrekonstruktionen⁵

Vereinfachung einer onkologisch adäquaten R0-Resektion
Defektdeckung (insbesondere vor Radiatio oder sekundären Rekonstruktionsmassnahmen)
Auffüllung von Hohlräumen nach ausgedehnten Tumorsektionen
Prävention von Wundheilungsstörungen
Bedeckung alloplastischer Implantate
Vermeidung von Amputationen

Tabelle 17 Therapiemodalitäten Hautweichteilrekonstruktionen⁵

Therapiemodalitäten	Bedingungen
Direkter Wundverschluss nach Wundrandunterminierung	nur wenn ausreichend lockere Gewebe in unmittelbarer Nachbarschaft des Defektes vorhanden
Hauttransplantationen	nur bei gut durchblutetem Wundgrund, ohne frei liegende Knochen, Gefäße oder Nerven eine Bestrahlung von Hauttransplantaten sollte vermieden werden
Nahlappenplastiken	bei sorgfältiger, individueller Indikationsstellung und bei genauer Kenntnis der Anatomie, häufig im Stammbereich
Fernlappenplastiken	heute fast ausschließlich im Sinne freier, mikrovaskulärer Gewebetransplantationen

Nach Tumorsektion ist das Hauptziel der Extremitäten-erhaltenden Therapie, so viel wie möglich Funktion zu erzielen. Bei der Resektion von Weichteiltumoren gehen unter Umständen Muskelansätze funktionell wichtiger Muskeln oder gar Gelenke verloren. Die rekonstruktiven Maßnahmen greifen in diesem Fall auf

modulare Prothesensysteme zurück. Es handelt sich um Tumorspezialprothesen welche für Knie-, Hüftgelenk und Becken, Schultergelenk und Ellenbogen eingesetzt werden. Die Notwendigkeit von Wechseloperationen bei Materialverschleiß ist unbedingt in die langfristige Therapieüberlegung mit einzubeziehen. Im Rahmen der Nachbehandlung sollten lebenslang jährliche Kontrolluntersuchungen stattfinden um die Funktion der Prothesen zu überwachen. Intensives Training der verbleibenden Muskulatur ist obligat um die Beweglichkeit zu fördern und zu erhalten.²⁶

Gesondert zu therapieren sind Rezidive. Es gilt dabei auf mehrere Punkte zu achten, die in Tabelle 18 zusammengefasst sind. Die Diagnostik erfolgt graduiert: konventionelles Röntgenbild in zwei Ebenen, Sonogramm, CT, MRT, gegebenenfalls PET-CT, PET-MRT.⁶⁸

Tabelle 18 Rezidivtumor, entscheidende Einteilungskriterien⁶⁸

Art des Primärtumors	Weichteil-, Knochensarkom; Tumorausdehnung, Tumordignität
Vorausgegangene Resektion	frühes Rezidiv bzw. Residualtumor nach R1- bzw. R2-Resektion
	spätes Rezidiv nach R0-Resektion

Das Ausmaß der Rezidivoperation wird maßgeblich von der Tumorausdehnung bestimmt. Zur Auswahl stehen bei der Durchführung dieser Therapie, die R0-, R1- und R2-Resektion. Die R0-Resektion wird beim intrakompartimentellen Rezidiv eines Low-Grade Tumors angestrebt. Bei extrakompartimentellem Rezidiv muss geprüft werden ob eine R0-Resektion ohne wesentliche Funktionsverluste durchgeführt werden kann oder ob eine Amputation die sinnvollere Alternative darstellt. Alternativ dazu stehen die R1- Resektion mit Radiatio und/oder Chemotherapie und die R2-Resektion zur Verfügung. Ebenso wie bei der Operation eines Primärtumors, ist auch im Falle eines Weichteiltumor-Rezidives das Erstellen eines individuellen Therapiekonzeptes unerlässlich um alle notwendigen therapeutischen Optionen zusammenzufügen. Im Vordergrund stehen Parameter wie Lebenserwartung des Patienten und Funktionserhalt.^{63, 68}

Abbildung 21 Weite Resektion eines Weichteilsarkoms im Bereich des lateralen Kniegelenkes bei einem 43-jährigen Patienten mit nachfolgender medialer und lateraler Gastrocnemiusplastik und Spalthautdeckung.



Abbildung 22 66-jähriger Patient mit einer seit 13 Monaten bemerkten Schwellung gluteal.

Im MRT und in der Histologie atypisches Lipom (Liposarkom G1 der Extremitäten). Marginale Resektion



Abbildung 23 Patientin mit exulzierierendem Angiosarkom des rechten Oberarmes auf dem Boden einer hereditären Lymphschwellung der Extremitäten. Mehrfache Voroperationen unter der Verdachtsdiagnose eines „Hämatoms“. Amputationssindikation.



Abbildung 24 Malignes fibröses Histiocytom des distalen Femurs. Aufgrund der Knochenbeteiligung war die ossäre Resektion und Rekonstruktion mit einer Tumorprothese notwendig.



Abbildung 25 Patientin mit Liposarkom des linken Fusses.

Weite Resektion des gesamten Tumors, Interposition eines Fibulatransplantates zur Rekonstruktion des 1. Strahls und freie Lappenplastik durch die Kollegen der Plastischen Chirurgie



2.4.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist ein wichtiger Faktor der Primärtherapie aller lokal fortgeschrittenen und hoch malignen Weichteiltumoren. Bei der Behandlung von Lokalrezidiven ist individuell festzulegen ob eine fraktionierte Behandlung bei vorangegangener Strahlentherapie des Primärtumors möglich ist.⁸⁴ Das Prinzip der Strahlentherapie beruht auf Induktion des Zelltodes durch DNA-Schädigung und auf der Devitalisierung des Tumors durch Zerstörung der Kapillaren.⁹⁶ Bedeutsam für die biologische Wirksamkeit einer fraktionierten Strahlentherapie sind die Reparaturkomplexe der betroffenen Zellen, die Stellung dieser Zellen im Zellzyklus, sowie die Anwesenheit von Sauerstoff und die Fähigkeit der Zellen zur Repopulierung zwischen den Fraktionen.¹

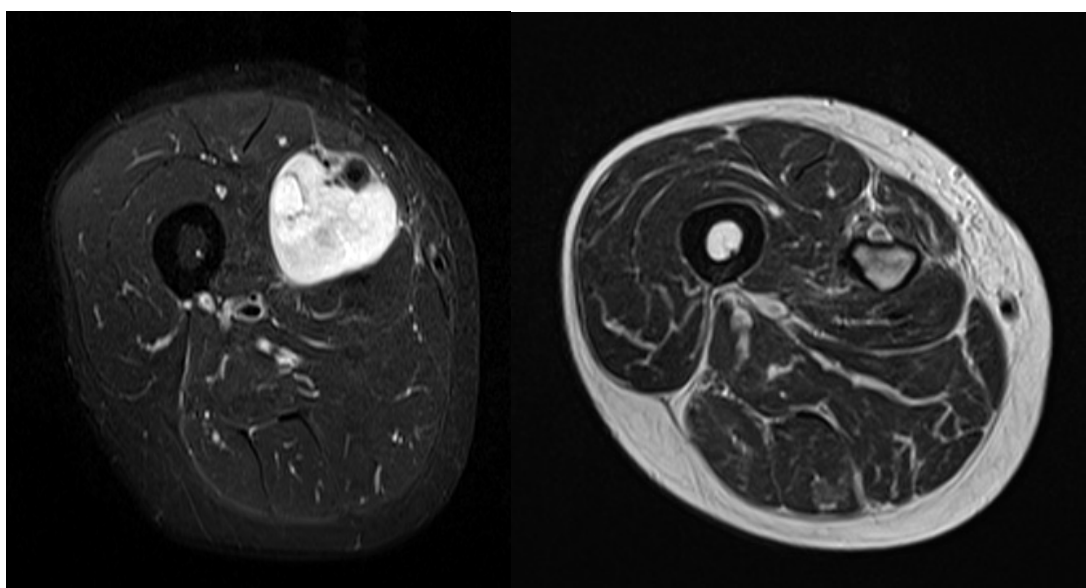
Strahlenphysikalisch werden zwei Therapiemethoden eingesetzt: Die Therapie mit Photonen (Linearbeschleuniger) und die Therapie mit Hadronen (Neutronen und Protonen, ggf. Schwerionen). Die Dosisverteilung der Linearbeschleuniger oder Hochvoltgeräte kann dreidimensional berechnet und optimiert werden, es können sowohl oberflächliche Zielvolumina bestrahlt werden, als auch hohe Eindringtiefen erzielt werden. Gleichzeitig wird durch Schonung kritischer Organe und Gewebe die Rate der unerwünschten Wirkungen gesenkt. Optionen der Strahlentherapie sind die neoadjuvante- (präoperative-) und die adjuvante

(postoperative) Strahlentherapie.¹ Die Risikofaktoren für die Entstehung lokaler Tumorrezidive bestimmen die Indikationsstellung bei Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. Bei diesen Faktoren handelt sich um knappe oder unvollständige Resektionen, es können aber auch entdifferenzierte Tumoren oder eine ungünstige Tumorlage sein.⁸⁴ Mit der neoadjuvanten Strahlentherapie kann bei primär nicht sicher resektabel einzuschätzendem Weichteilsarkom eine Optimierung der chirurgischen Intervention durch Verkleinerung und Devitalisierung erzielt werden.⁹⁶ Durch die Anwendung der adjuvanten Strahlentherapie wird die Inzidenz von Lokalrezidiven gesenkt, die Wirksamkeit dieser Therapie bei der Behandlung von Weichteilsarkomen der Extremitäten ist bewiesen.^{80, 85} Bezüglich der lokalen Tumorkontrolle und der Gesamtprognose zeigt die neoadjuvante Strahlentherapie keine Überlegenheit im Vergleich zur adjuvanten Strahlentherapie.^{71, 96, 112} Die neoadjuvante Strahlentherapie weist eine höhere Rate an lokalen Komplikationen auf.^{71, 95, 112} Diese Tatsache erfordert eine kritische Abwägung gegenüber alternativen Therapieoptionen, wie Brachytherapie und intraoperative Radiotherapie (IORT).⁹⁶ Es ist möglich eine Therapie anzuwenden, die aus Kombination von Operation und adjuvanter Strahlentherapie besteht, dadurch lässt sich laut Literatur in ca. 80% der Fälle eine längerfristige lokale Tumorkontrolle erreichen ohne eine Amputation durchgeführt zu haben. Unabdingbar dafür sind freie Resektionsränder. Können diese nicht erzielt werden, ist mit Auftreten von Lokalrezidiven zu rechnen.^{71, 96, 112, 113}

Die alleinige und die palliative Strahlentherapie werden nur in Ausnahmesituationen angewendet, wenn Faktoren wie Patientenwille, konstitutionelle Bedingungen des Patienten oder das Vorliegen eines nicht resektablen Tumors dies erfordern. Da hierzu sehr hohe Strahlendosen für die temporäre Tumorkontrolle benötigt werden ist mit einer hohen Inzidenz schwerer Komplikationen wie Fibrose und Ulzeration zu rechnen.^{48, 96}

Abbildung 26 71-jähriger Patient mit einem myxoiden ansonsten aber undifferenzierten Sarkom der rechten Adduktorenloge des Oberschenkels.

MRT vor und nach der neoadjuvanten Strahlentherapie zeigen den großen Effekt der RTX auf das myxoide Sarkom.



2.4.4 Chemotherapie

Die Chemotherapie wird in der Therapie der Weichteilsarkome im Erwachsenenalter eingesetzt um eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle zu erzielen. Des Weiteren wird dadurch der Entwicklung von Fernmetastasen vorbeugend zuvorgekommen. Dies gilt vor allem für Tumore höheren Malignitätsgrades sowie mit zusätzlichen Risikofaktoren verbundenen Tumoren. Die Lokalisation, Ausdehnung und Größe des Tumors zählen zu den genannten Faktoren. Die systemische Chemotherapie umfasst grundsätzlich die neoadjuvante, die adjuvante und die palliative Therapie. Ebenso nach Issels et. al, 2004⁴² wird die Chemotherapie als Teil eines kurativen multimodalen Konzeptes eingesetzt und beinhaltet sowohl eine präoperative als auch eine postoperative Chemotherapie. So soll durch präoperative Tumorverkleinerung eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und eine Reduktion der Rezidivneigung erzielt werden. Bei vorhandenen metastasierten Sarkomen wird die palliative Chemotherapie eingesetzt.

Die alleinige präoperative Chemotherapie ist nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie ⁹⁰ außerhalb von Studien derzeit nicht indiziert. Den gleichen Empfehlungen zufolge, welche auf Ergebnisse von Metaanalysen beruhen, soll die adjuvante Chemotherapie eine Risikoreduktion hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit von Lokalrezidiven und dem Auftreten von Fernmetastasen, aber keinen Vorteil hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate erzielen. Zusätzlich zu der bereits beschriebenen systemischen Chemotherapie werden zur Therapie der Weichteilsarkome Verfahren zur Therapieoptimierung herangezogen.¹⁰² Dazu zählen die isolierte Extremitätenperfusion (ILP, „isolated limb perfusion“) und die regionale Tiefenhyperthermie (RHT). Bei der isolierten Extremitätenperfusion (ILP) handelt es sich um eine Verfahrensweise, welche zur Verringerung der Tumorgöße (präoperativ), Extremitäten-erhaltenden Resektion oder postoperativ präventiv für die Entstehung lokoregionärer Rezidive eingesetzt werden kann.³⁸ Die regionale Tiefenhyperthermie wird in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie durchgeführt; so soll die Temperaturerhöhung einen direkten zytotoxischen Effekt auf das Tumorgewebe ausüben.⁴² In der Literatur wurden Ergebnisse der Kombinationstherapie vorgestellt, welche auf positive Ergebnisse des Therapieverfahrens schließen lassen.^{40, 44}

3 Material und Methodik

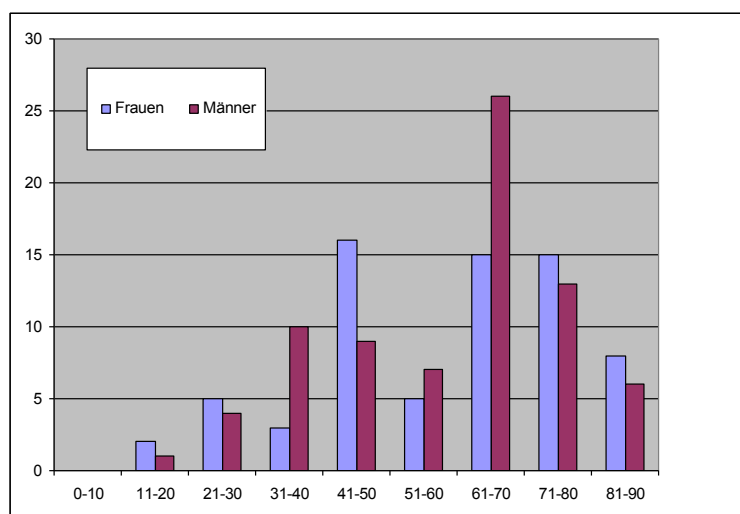
Aus den Akten der Orthopädischen Universitätsklinik der LMU München wurden alle Patienten mit operativen Eingriffen im Zeitraum Januar 1981 bis Dezember 2005 herausgesucht, bei denen ein Weichteilsarkom diagnostiziert wurde. Es wurden diejenigen Patientenakten ausgeschlossen, welche unzureichende Informationen bezüglich Diagnose und Operationsablauf enthielten. Die Datenerhebung erfolgte anhand eines Fragebogens (siehe Anhang). Es wurden die Überlebensdaten der Patienten bis zum Juli 2006 ausgewertet und zusammengefasst. Soweit sie nicht aus den Krankenakten zu entnehmen waren, wurden die Überlebenszeiten mittels einer im Zeitraum Mai bis Juli 2006 durchgeführten Anfrage an die zuständigen Einwohnermeldeämter ermittelt. Anhand einer Schlüsselliste wurden Primärtumor, Lokalisation und die Art des operativen Eingriffes kodiert. Das Diagnosedatum stellt denjenigen Zeitpunkt dar, an dem erstmals ein begründeter Tumorverdacht erhoben und dokumentiert werden konnte. Tumorgroße, Tumorgrading und Informationen über die Resektionsränder wurden dem entsprechenden pathohistologischen Befund entnommen. Mehrmalige Eingriffe oder Voroperationen wurden dann ausgewertet, wenn sie in der Orthopädischen Klinik der LMU durchgeführt wurden. Rezidiv- oder Metastasen-Operationen mit getrenntem stationärem Aufenthalt wurden gesondert untersucht, wobei auch hier, wie bei dem Primärtumor, die Folgen der Entstehung des Lokalrezidives/der Metastase und dessen/deren Auswirkungen analysiert wurden. Erfasst wurden: Datum der Feststellung des Primärtumors/Lokalrezidives, Lokalisation und Ausdehnung, Klinik, angewandtes operatives und adjuvantes Verfahren, Metastasierungsstatus und Komplikationen. Noch vor Beenden der ESHO RHT-95, E-ORTC 62961 Studie im Jahre 2007 wurde, mit freundlicher Unterstützung der Hyperthermie der Medizinischen Klinik III, die Dokumentation des Therapieverlaufes für die an der Studie teilnehmenden Patienten zur Verfügung gestellt. Überlebenszeiten und Rezidivquoten wurden mit MedCalc[®] erstellt, nach dem Verfahren von Kaplan-Meier⁵¹. Die Evaluation potentieller prognostischer Verfahren erfolgte anhand des Cox-Regressionsmodelles.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Analyse wurden Daten von insgesamt 145 Patienten im Alter zwischen 11 und 87 Jahren ausgewertet. Bei den 69 Frauen und 76 Männern betrug das Durchschnittsalter bei der Operation 49 Jahre. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag zu diesem Zeitpunkt mit 51,6 Jahren 4,1 Jahre über dem der männlichen Patienten (47,4) (Abbildung 27)

Abbildung 27 Altersverteilung Patientenkollektiv



Es gingen sechzehn Tumorentitäten in die Auswertung ein, davon war das MFH mit 33 Fällen am häufigsten. Desweiteren wurden ein Synovialsarkom in 32, ein Liposarkom in 21, ein Leiomyosarkom in 18 und ein undifferenziertes Sarkom in 16 Fällen beschrieben. Die genaue Verteilung der Entitäten wurde in Bezug auf Geschlecht und Alter untersucht und ist (Abbildung 28) und (Abbildung 29) zu entnehmen.

Abbildung 28 Übersicht aller Tumorentitäten des Patientenkollektivs in Bezug auf Anzahl und Geschlecht der Patienten

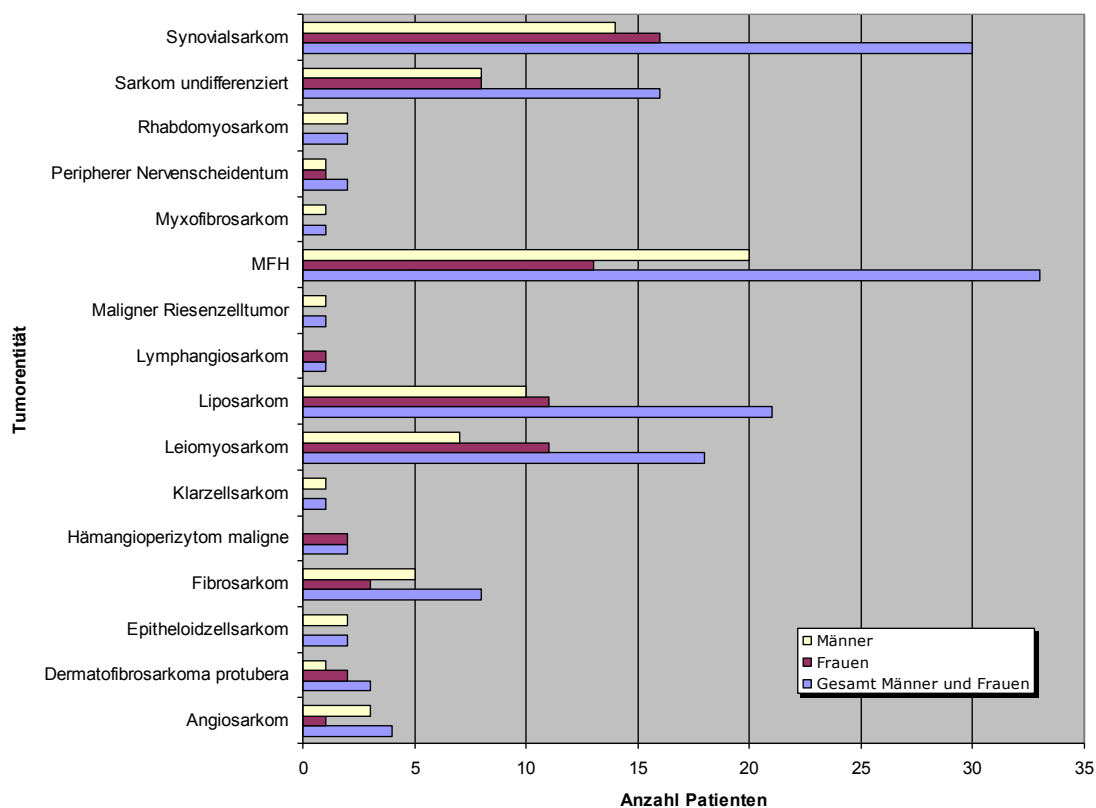
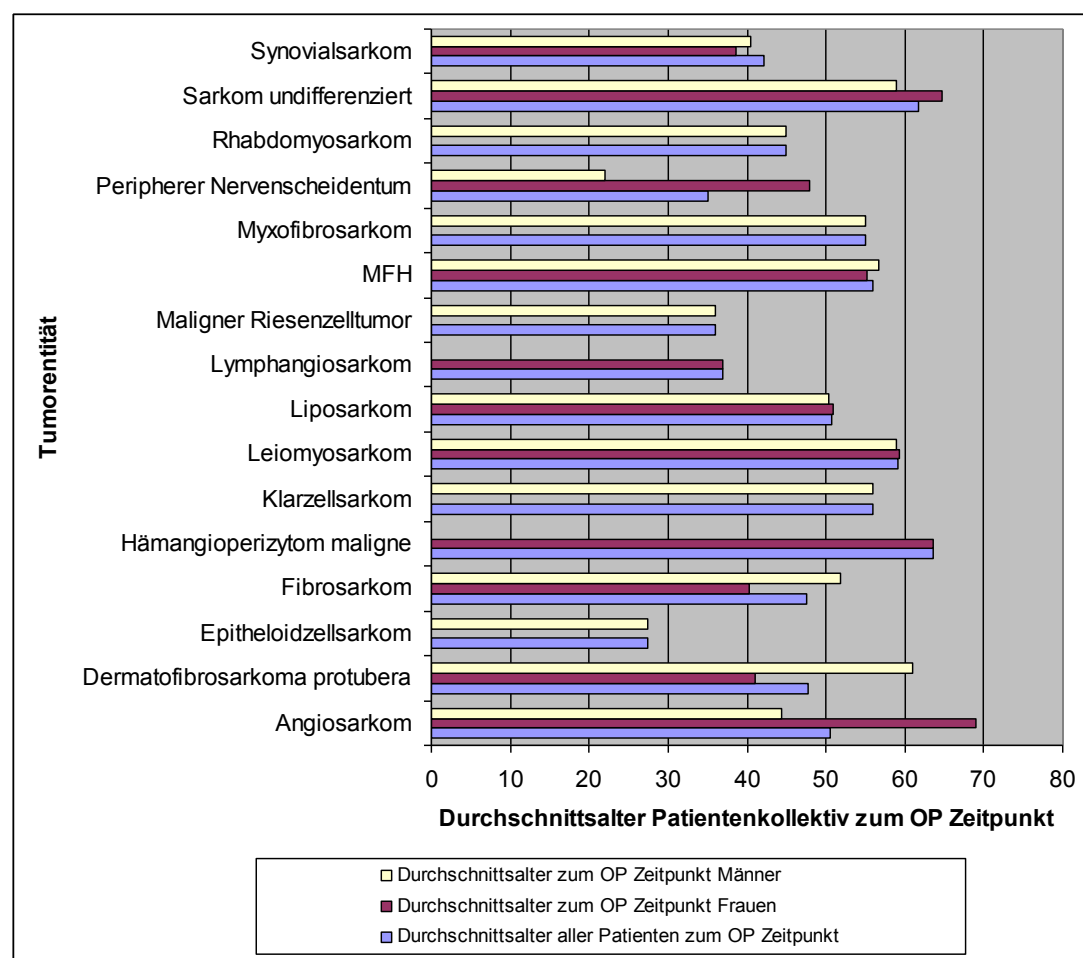
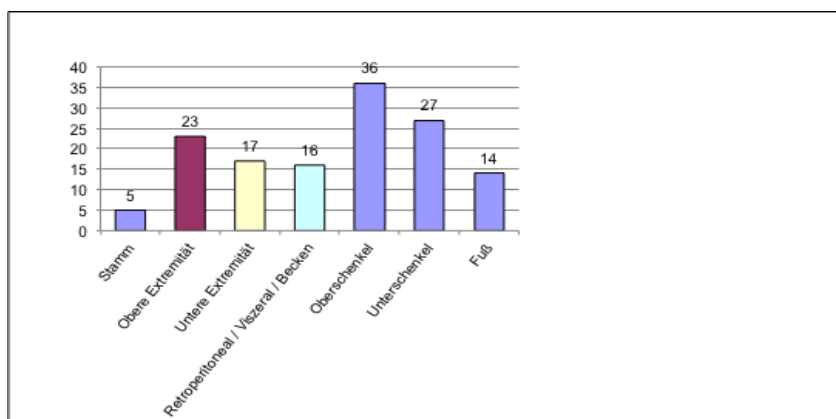


Abbildung 29 Übersicht aller Tumorentitäten in Bezug auf Geschlecht und Alter des Patientenkollektivs



Es wurden an 145 Patienten 181 Operationen durchgeführt, davon waren 60 Fälle chirurgisch vorbehandelt worden. In 7 Fällen war die Dokumentenlage unzureichend. Somit wurden lediglich in 138 Fällen die weiteren Parameter untersucht. In 48 Fällen (34,5%) war eine Knochenbeteiligung nachweisbar, die Abbildung 30 stellt die Lokalisation der Tumoren dar. Somit ergibt die Untersuchung, dass in 25,1 % der Fälle der Tumor am Oberschenkel lokalisiert war und damit die am häufigsten befallene Lokalisation darstellt. Der Unterschenkel wurde in 19,5 %, der Stamm in 3,6 % der Fälle operiert.

Abbildung 30 Lokalisation der operativ versorgten Tumoren



4.2 Symptomatik

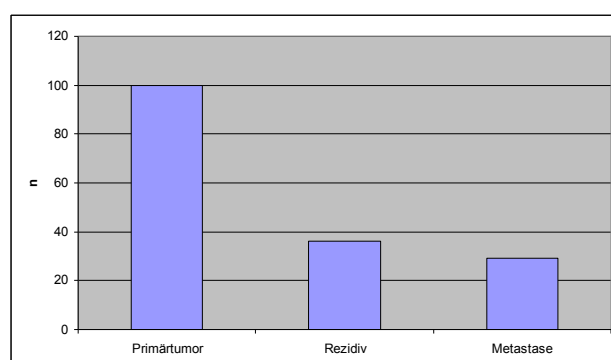
Das leitende Symptom zur Diagnose der Weichteilsarkome war in 100 von 139 Fällen, die Schwellung (71,9 %), gefolgt von Schmerzen (53,2 %) und Frakturen (8,4 %). Neurologische Probleme ergaben sich in 8 Fällen (6%). In 5 Fällen (4%) konnte eine Zufallsdiagnose gestellt werden. Aufgrund unzureichender Information zur Symptomatik und Operationsablauf wurden Datensätze von 6 Patienten (4,2 %) von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Im Durchschnitt betrug die Zeitspanne ab Eintritt der Beschwerden bis zur Erstellung der Diagnose 2,3 Monate. (Median 2,0 Monate)

4.3 Präoperative Diagnostik und Therapie

4.3.1 Tumordiagnostik

Es wurden präoperativ bei 139 Patienten, 165 Tumoren (inklusive Rezidiven) diagnostiziert und gemäß Abbildung 31 aufgeschlüsselt.

Abbildung 31 Tumordiagnostik, präoperativ



4.3.2 Primärtumore

100 Patienten (71,9%) erhielten die Diagnose eines Primärtumors und wurden chirurgisch therapiert. 17 Patienten (17%) waren voroperiert.

4.3.3 Rezidive

Bei 36 Patienten (25,8%) wurde präoperativ ein Rezidiv diagnostiziert.

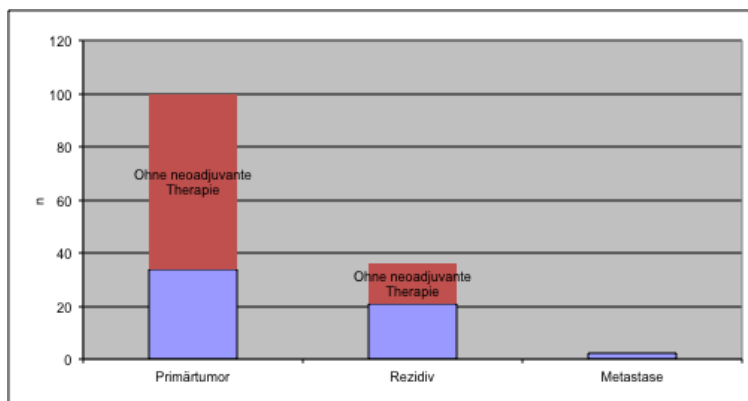
4.3.4 Metastasen

Insgesamt wiesen 29 Patienten (20,8%) initial eine Filialisierung auf, bei 2 Patienten (6,8%) wurden Metastasen operiert. 1 Patient unterzog sich einer Voroperation.

4.3.5 Neoadjuvante Therapie

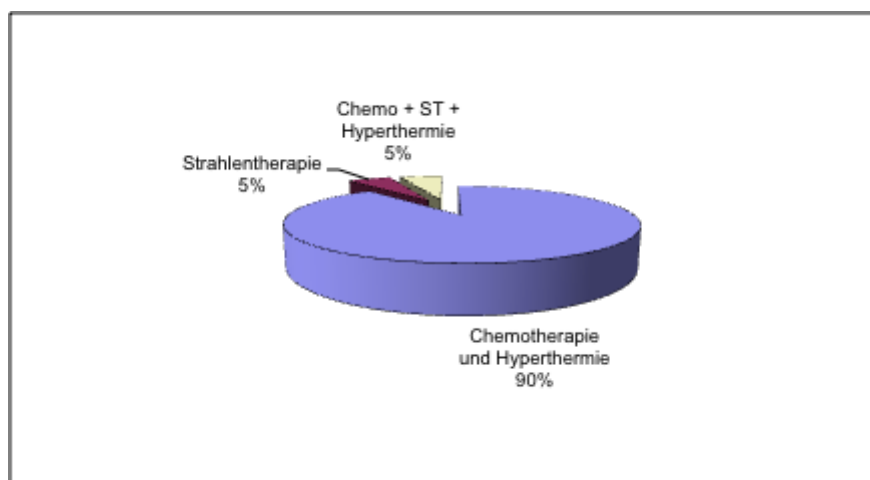
57 Patienten (41%) erhielten eine Form von präoperativer Therapie vor Durchführung der Operation an der LMU. (Abbildung 32)

Abbildung 32 Übersicht Anwendung neoadjuvanter Therapien, nach Diagnose



Diese Patienten erhielten Anwendungen, wie in Abbildung 33 dargestellt. Chemotherapie und Hyperthermie wurden besonders häufig angewandt.

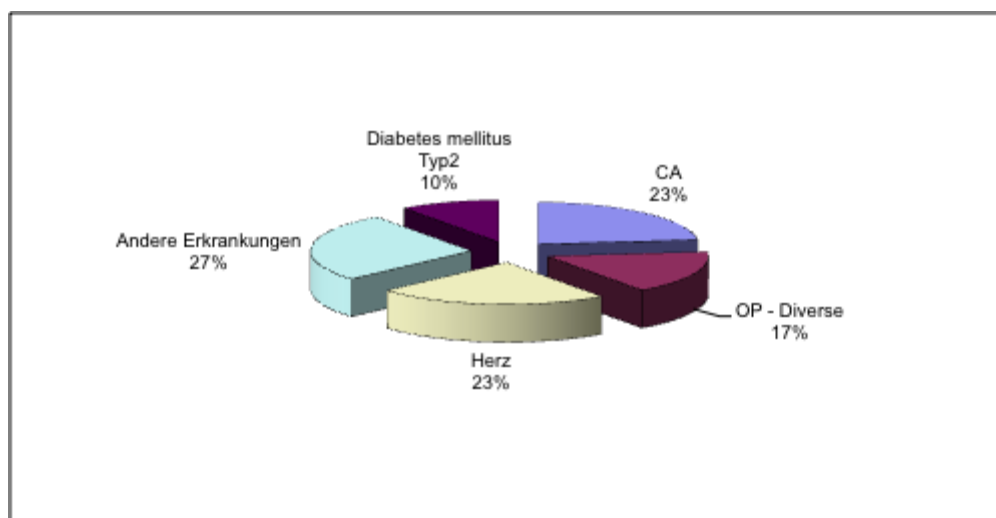
Abbildung 33 Präoperative Therapiemodalitäten



4.3.6 Zusatzerkrankungen

30 Patienten (21,5%) hatten Zusatzerkrankungen. Es dominierten gleichermaßen Herzerkrankungen und operierte Karzinome. (Abbildung 34)

Abbildung 34 Spezielle Anamnese bei Patienten mit Zusatzerkrankungen



4.4 Operative Eingriffe und pathologische Auswertung

In der definitiven Operation gelang eine vollständige Resektion (R0) in 88 Fällen (63,3%), eine Resektion mit mikroskopisch positivem Randbefund (R1) in 32 Fällen (23%) und eine Resektion oder nur Biopsie mit makroskopischem Tumorrest in 19 Fällen (13,7 %). Im Durchschnitt betrug der Resektionsrand 14,3 mm,

bei einem Minimalwert von 0 mm und einem Maximalwert von 360 mm. (Abbildung 35, Abbildung 37) Die angewandten operativen Verfahren sind in Abbildung 36 dargestellt.

Abbildung 35 Resektionsränder bei R0-resezierten Tumoren

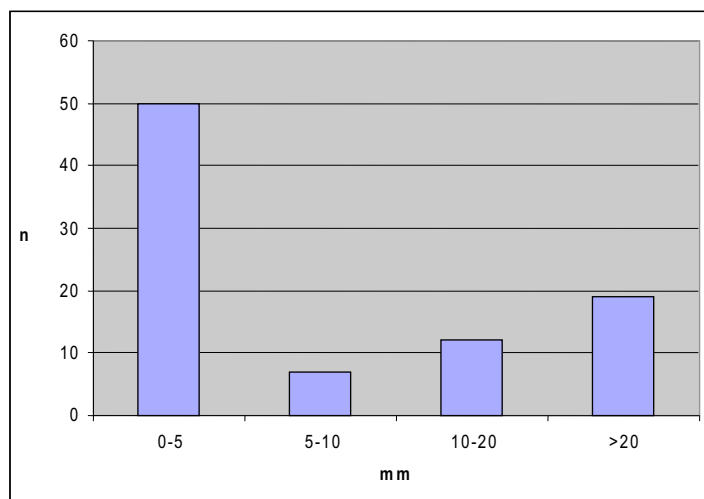
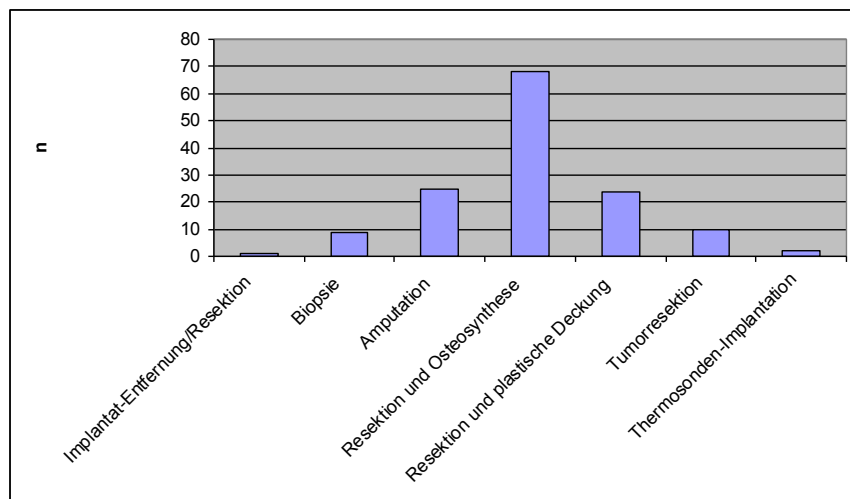
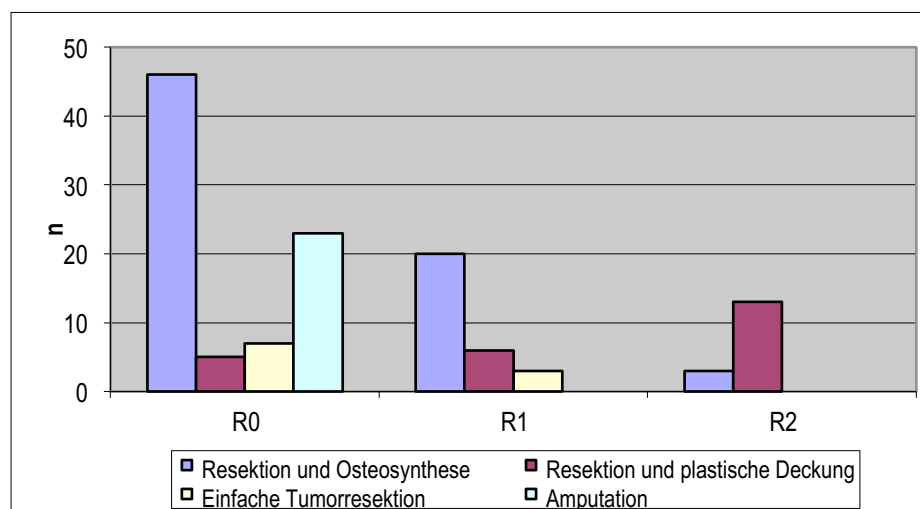


Abbildung 36 Operative Maßnahmen zur Versorgung



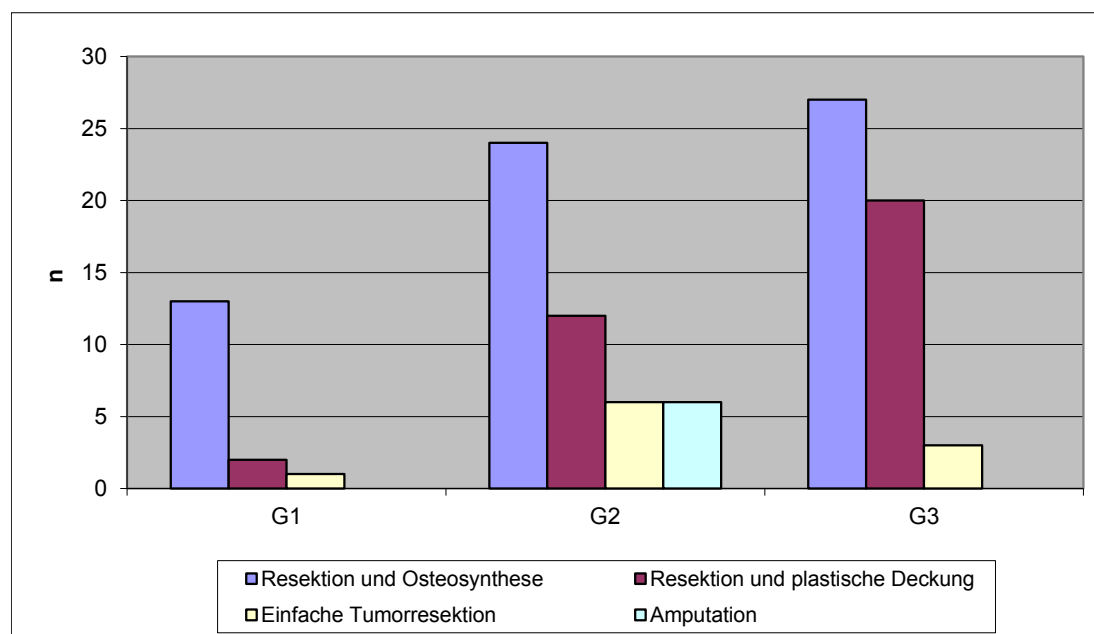
Hinsichtlich des R-Status fanden wir die in Abbildung 37 dargestellten Ergebnisse:

Abbildung 37 Ergebnis operativer Verfahren in Bezug auf R-Status



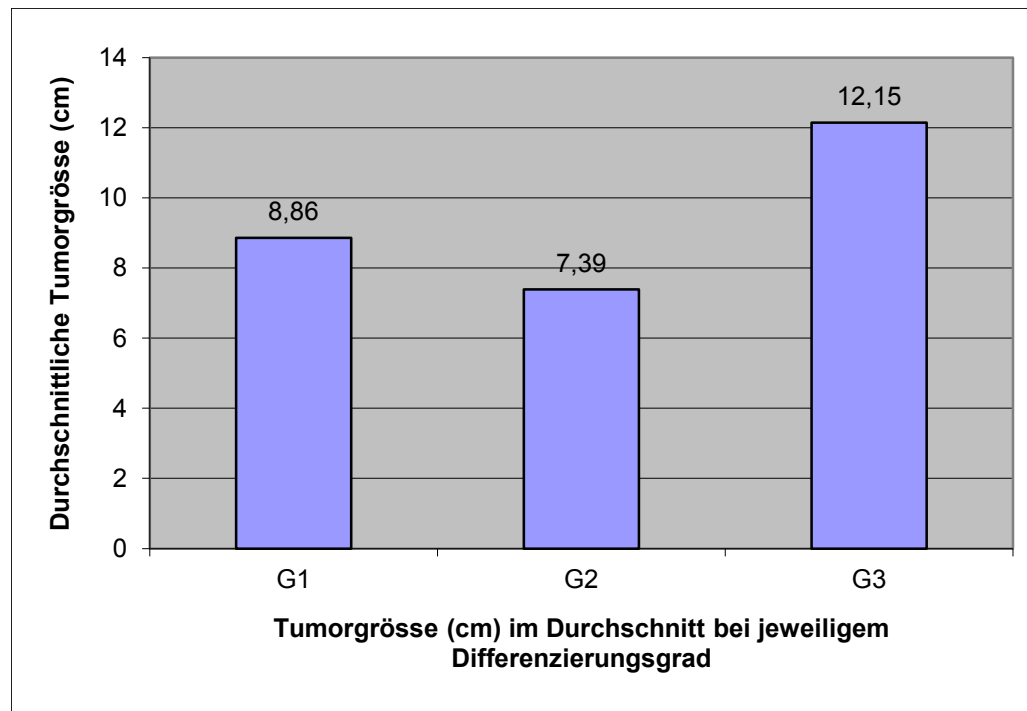
Bei 131 Patienten (94%) war der Differenzierungsgrad des operierten Tumors bekannt. Davon waren 62 Tumore (47,3%) schlecht differenziert (G3), 58 Tumore (44,2%) waren mäßig differenziert (G2) und 19 Tumore (14,5%) waren gut differenziert (G1). (Abbildung 38)

Abbildung 38 Ergebnis operativer Verfahren in Bezug auf Differenzierungsgrad der Tumore



Die Tumorgröße betrug im Durchschnitt 9,11 cm. Die operierten Primärtumoren, Rezidive und Metastasen hatten jeweils einen durchschnittlichen Umfang von 10 cm, 2,62 cm und 6,35 cm. (Abbildung 39)

Abbildung 39 Darstellung Relation von Tumorgröße /Grading an operierten Tumoren



4.5 Postoperative Komplikationen

Bei 39 Patienten (28%) traten postoperativ Komplikationen auf. Bei 18 dieser Patienten (12,9%) traten nach dem chirurgischen Eingriff Wundheilungsstörungen auf, bei 17 Patienten (12,2%) waren Infektionen zu beurteilen, bei 4 Patienten (2,9%) kam es zu Nachblutungen. Ein Patient (0,7%) erlitt eine kardiale Komplikation und verstarb innerhalb von 30 Tagen nach der Operation.

4.6 Postoperative Auswertung der Filialisierung und Lokalrezidive. Adjuvante Therapiemodalitäten

4.6.1 Lokalrezidive

21 Patienten (15,1%) entwickelten postoperativ ein Lokalrezidiv. Im Durchschnitt betrug der Zeitraum zwischen Erstoperation und postoperativer Rezidiv-Diagnosestellung 15,5 Monate (Median 11,7 Monate). Für 2 dieser Patienten

(1,4%) konnte das Datum der postoperativen Diagnosestellung nicht ermittelt werden.

In unserem Hause wurden 12 dieser Patienten (8,6%) initial an einem Primärtumor operiert, 9 Patienten (6,4%) wurden primär nur chirurgisch versorgt.

Die Verteilung der Fälle auf die unterschiedlichen Primär Diagnosen sind der Tabelle 19 zu entnehmen. Ebenfalls sind in den folgenden Tabellen die diagnostizierten Lokalrezidive (n= 21) in Bezug auf unterschiedliche histologische Parameter ausgewertet worden: in Bezug auf Tumorumfang – Tabelle 20, in Bezug auf R-Klassifizierung – Tabelle 21, in Bezug auf den Differenzierungsgrad - Tabelle 22, bei gleichzeitiger Berücksichtigung der angewandten adjuvanten Therapie. Die durchgeführten operativen Verfahren sind in Abbildung 40 ersichtlich.

Tabelle 19 Lokalrezidiv – Diagnosen der operierten Primärtumoren

Diagnose	Anzahl der Fälle	Anteil an der Gesamtzahl Lokalrezidiv (n=21)	Anteil an der Gesamtzahl (n=139)
Epitheloidzellsarkom	1	4,7%	0,7%
Hämangioperizytom maligne	3	14,2%	2,2%
Leiomyosarkom	1	4,7%	0,7%
Liposarkom	2	9,5%	1,4%
Lymphangiosarkom	1	4,7%	0,7%
Maligner Riesenzelltumor	3	14,2%	2,2%
MFH	4	19,0%	2,8%
Myxofibrosarkom	1	4,7%	0,7%
Sarkom undifferenziert	1	4,7%	0,7%
Synovialsarkom	4	19,0%	2,8%

Tabelle 20 Postoperative Therapiemodalitäten abhängig von Tumorumfang (cm). Lokalrezidiv.

Postoperative Therapie	Anzahl der Fälle	Anteil an der Gesamtzahl Lokalrezidiv (n=21)	Tumorgrösse, Mittelwert (cm)
Chemotherapie	9	42,8%	14,6
Strahlentherapie	8	38,2%	9,8
Chemotherapie mit Hyperthermie	4	18,1%	18,2

Tabelle 21 Postoperative Therapiemodalitäten abhängig von R. Lokalrezidiv.

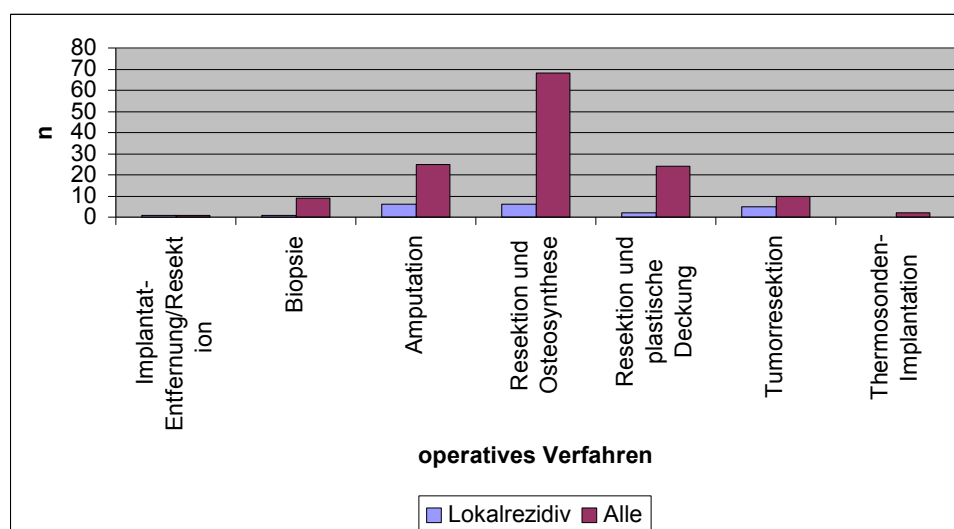
Postoperative Therapie	Anzahl der Fälle	Anteil an der Gesamtzahl Lokalrezidiv (n=21)	R-Klassifizierung		
			R0	R1	R2
Chemotherapie	9	42,8%	19,0%	9,5%	14,2%
Strahlentherapie	8	38,2%	14,2%	4,7%	23,8%
Chemotherapie mit Hyperthermie	4	18,1%	14,2%	0,0%	4,7%

Tabelle 22 Postoperative Therapiemodalitäten abhängig vom Differenzierungsgrad. Lokalrezidiv.

Postoperative Therapie	Anzahl der Fälle	Anteil an der Gesamtzahl Lokalrezidiv (n=21)	Differenzierungsgrad (G)		
			G1	G2	G3
Chemotherapie	9	42,8%	0,0%	4,7%	38,0%
Strahlentherapie	8	38,2%	0,0%	14,2%	28,5%
Chemotherapie mit Hyperthermie	4	18,1%	0,0%	0,0%	19,0%

Postoperativ entwickelten 9 Patienten (42,9% Anteil an Gesamtzahl der Lokalrezidive) erneut ein Rezidiv. Die Tumorentität entsprach in 3 Fällen einem malignen Riesenzelltumor, in 2 Fällen einem Hämangioperizytom Maligne, in 2 Fällen einem Synovialsarkom, in einem Fall einem MFH und einem Liposarkom. In 6 Fällen entstand ein Rezidiv nach einer R0-Resektion (28,6%), in 3 Fällen nach einer R1-Resektion (14,3%). In 5 Fällen (23,8%) war der Differenzierungsgrad G3, in 3 Fällen G2 (14,3%) und in einem Fall G1 (4,8%). Postoperativ erhielten 5 Patienten (23,8%) eine Form der adjuvanten Therapie. In 6 Fällen (28,6%) war das operierte Lokalrezidiv > oder = 5 cm.

Abbildung 40 Angewandte operative Verfahren. Lokalrezidiv.



4.6.2 Metastasen

Postoperativ entwickelten 47 Patienten (33,8%) Metastasen. Die Zeitspanne zwischen Operation des Primärtumors und Diagnosestellung der Metastase betrug durchschnittlich 13,4 Monate (Median 7 Monate). In 18 dieser Fälle (38,3%) konnte das Datum der oben genannten Diagnosestellung nicht ermittelt werden. 35 Patienten (25,2%) wurden initial an einem Primärtumor operiert, 11 Patienten (7,9%) wurden mit einem Rezidiv diagnostiziert und anschließend chirurgisch therapiert. In einem Fall (0,7%) wurde bei der Erstoperation eine Metastase therapiert. Die Primärdiagnosen und die Verteilung auf die 47 Fälle sind in Tabelle 23 aufgezeichnet.

Tabelle 23 Metastasen - Diagnosen der operierten Primärtumoren

Diagnose	Anzahl der Fälle	Anteil an der Gesamtzahl Metastase (n=47)	Anteil an der Gesamtzahl der Tumorentität
Angiosarkom	2	4,3%	50,0%
Epithelloidzellsarkom	1	2,1%	100,0%
Fibrosarkom	1	2,1%	12,5%
Hämangioperizytom maligne	4	8,5%	100,0%
Leiomyosarkom	7	14,9%	100,0%
Liposarkom	1	2,1%	5,6%
Lymphangiosarkom	1	2,1%	4,8%
Maligner Riesenzelltumor	3	6,4%	100,0%
MFH	8	17,0%	24,2%
Peripherer			
Nervenscheidentum	1	2,1%	50,0%
Sarkom undifferenziert	4	8,5%	25,0%
Synovialsarkom	14	29,8%	46,7%

Die postoperativ diagnostizierten Metastasen wurden in Zusammenhang mit unterschiedlichen Parametern untersucht. Diese Parameter sind der initial operierten Tumorentität zuzuordnen. Gezeigt wurden: Tumorumfang (Tabelle 24), R-Status (Tabelle 25) und der Differenzierungsgrad (Tabelle 26) unter der Berücksichtigung der jeweils am Patienten angewandten adjuvanten Therapie. Die durchgeführten operativen Verfahren werden in Abbildung 41 zusammengefasst.

Tabelle 24 Postoperative Therapiemodalitäten in Abhängigkeit von Tumorumfang (cm) des Primärtumors (PT)

Postoperative Therapie	Anzahl der Fälle	Anteil an der Gesamtzahl Metastase (n=47)	Tumorgröße, PT Mittelwert (cm)
Chemotherapie	31	66,0%	4,6
Strahlentherapie	25	53,2%	4,9
Chemotherapie mit Hyperthermie	12	25,5%	2,1

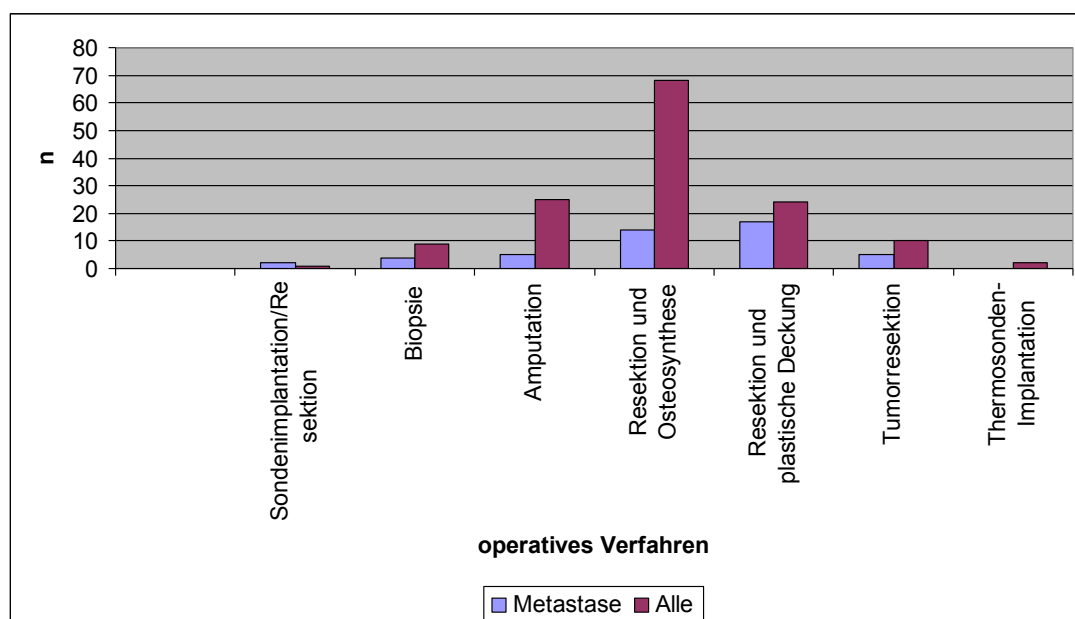
Tabelle 25 Postoperative Therapiemodalitäten in Abhängigkeit vom R-Status des Primärtumors (PT)

Postoperative Therapie	Anzahl der Fälle	Anteil an der Gesamtzahl Metastase (n=47)	R , PT		
			R0	R1	R2
Chemotherapie	31	66,0%	48,4%	25,8%	25,8%
Strahlentherapie	25	53,2%	32,0%	28,0%	40,0%
Chemotherapie mit Hyperthermie	12	25,5%	50,0%	25,0%	25,0%

Tabelle 26 Postoperative Therapiemodalitäten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Primärtumors (PT)

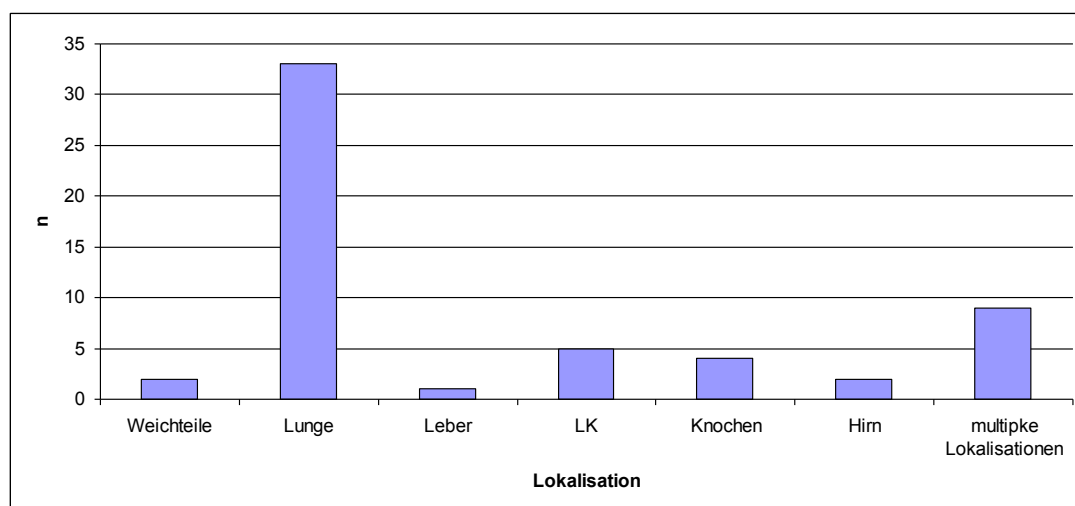
Postoperative Therapie	Anzahl der Fälle	Anteil an der Gesamtzahl Metastase (n=47)	G, PT		
			G1	G2	G3
Chemotherapie	31	66,0%	0,0%	38,7%	61,3%
Strahlentherapie	25	53,2%	0,0%	48,0%	52,0%
Chemotherapie mit Hyperthermie	12	25,5%	0,0%	25,0%	75,0%

Abbildung 41 Metastasen – operative Verfahren



Die Abbildung 42 stellt die bevorzugte Lokalisation der postoperativ diagnostizierten Metastasen dar.

Abbildung 42 Metastasen - bevorzugte Lokalisation



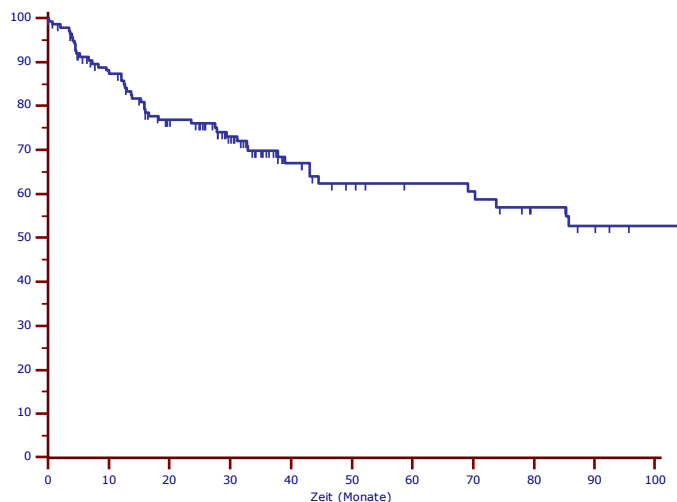
4.6.3 Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchung fand zwischen 1 und 287 Monaten nach der Operation statt, im Durchschnitt nach 54 Monaten.

4.7 Analyse der Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektives betrug nach 6 Monaten 91,3%, nach einem Jahr 87,7%, nach 2 Jahren 77,7%, nach 3 Jahren 73,3% und nach 5 Jahren 67,2%. (Durchschnitt 159,3 Monate, 95%-Konfidenzintervall für den Durchschnitt: 133,1-185,4). 47 Patienten waren bis zum Ende der Beobachtungszeit (21.08.2007) verstorben. Der früheste Todesfall trat innerhalb eines Monats nach Behandlung auf, der späteste nach 85 Monaten. (Median 13,7 Monate)

Abbildung 43 Überlebenszeit Patientenkollektiv



Die Überlebenszeit wurde signifikant vom Differenzierungsgrad der Tumoren und von postoperativ entstandenen Komplikationen beeinflusst. (Abbildung 50) Die Resektionsqualität war ebenfalls statistisch signifikant. (Abbildung 45) Des Weiteren waren sowohl die zum Therapiezeitpunkt vorhandenen Metastasen als auch die postoperativ entwickelten und die entstandenen Lokalrezidive prognostisch signifikant für die Gesamtüberlebenszeit. (Abbildung 46, Abbildung 47, Abbildung 48)

Abbildung 44 Überlebenszeit nach operativem Eingriff in Bezug auf den Differenzierungsgrad (G). $p=0,0011$

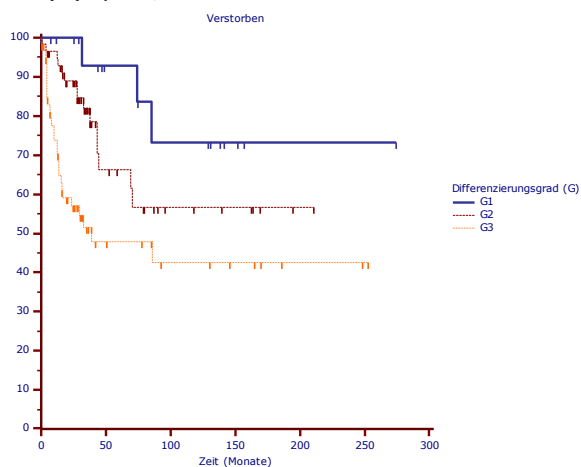


Abbildung 45 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom R-Status. $P=0,038$

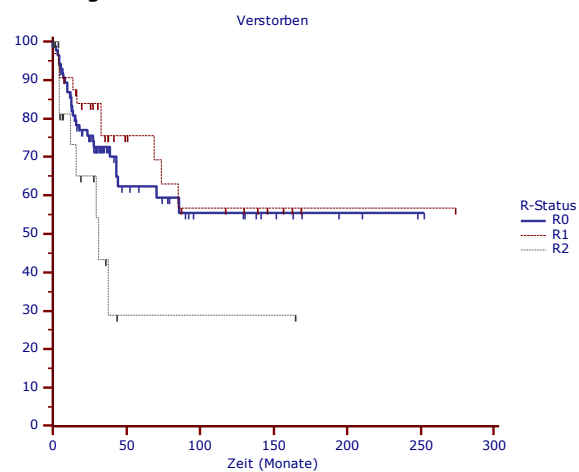


Abbildung 46 Überlebenszeit nach operativem Eingriff bei präoperativ diagnostizierten Metastasen. $p<0,0001$

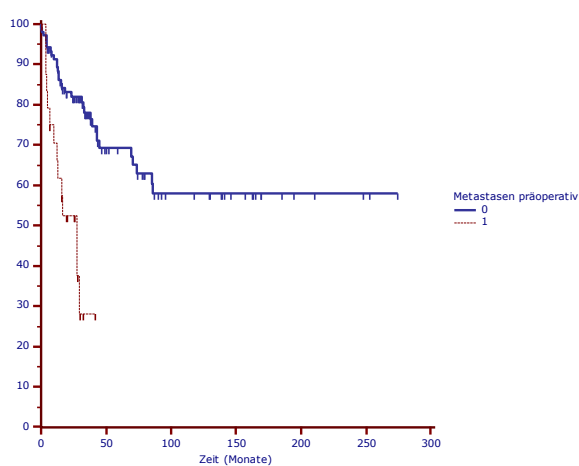


Abbildung 47 Überlebenszeit in Abhängigkeit von postoperativ entwickelten Metastasen.
 $p < 0,0001$

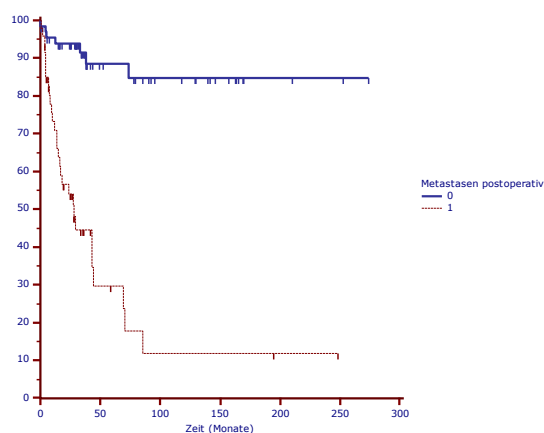
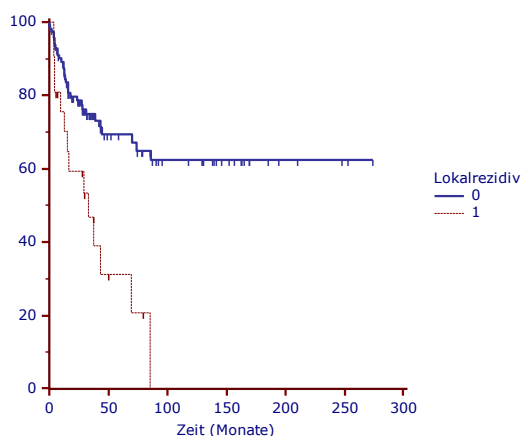


Abbildung 48 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Entstehung von Lokalrezidiven.
 $p = 0,0002$



Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Überlebenszeit betrug nach fünf Jahren für Frauen 71,2% und 61,7% für Männer. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,4224$, log-rank).

Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter

Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate (5-JGÜR) für Patienten verteilt auf alle Alterskategorien (Abbildung 27) betrug über 50% (55,5% - 79,1 %). Beim Vergleich der Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,3821$).

Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Hinsichtlich der Tumorlokalisation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,6268$) in der Gesamtüberlebenszeit im Gruppenvergleich.

Überlebenszeit in Abhängigkeit von den häufigsten Tumorentitäten

Der Vergleich der Überlebenszeiten der Gruppen mit den häufigsten Tumorhistologien ergab im Log-Rank-Test keine Signifikanz ($p=0,5775$). Es wurde ein günstigerer Überlebensverlauf für Patienten mit Liposarkom (5-JGÜR: 84,2%) und NOS (5-JGÜR: 73,3%) ermittelt. Schlechtere Prognosen wurden für Patienten mit MFH (5-JGÜR: 72,4%) und Synovialsarkom (5-JGÜR: 66,6%) errechnet. Die niedrigste 5-JGÜR (61,5%) wies das Leiomyosarkom auf.

Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorart

Die 5-JGÜR betrug bei Patienten mit einem Primärtumor 68%, bei einem Lokalrezidiv betrug sie 61,1%. Dieser geringe Unterschied erwies sich im Log-Rank-Test als nicht signifikant ($p=0,3577$).

Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Die Tumorgröße erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p=0,8745$), die 5-JGÜR für Patienten mit kleinen Tumoren (T1-Tumoren) betrug 68,8%, mit größeren Tumoren (T2) betrug sie 59,2%.

Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl der Voroperationen

Für den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Voroperationen und dem Überleben konnte eine hohe Signifikanz errechnet werden. (Abbildung 49)

Abbildung 49 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Voroperationen. $P=0,0005$

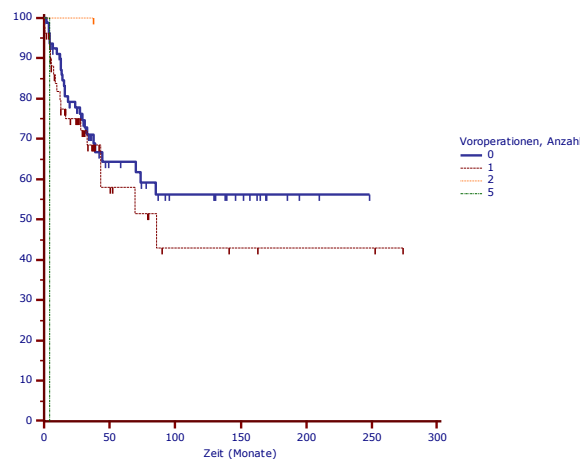
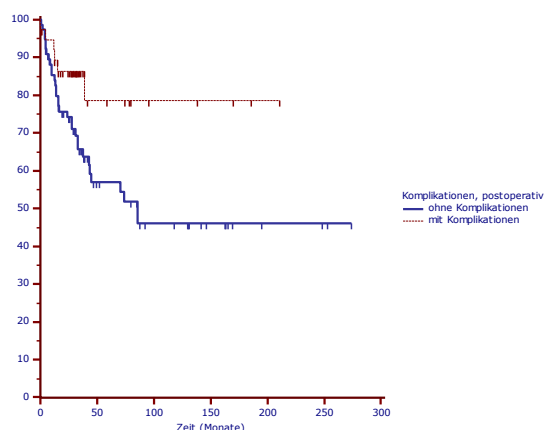


Abbildung 50 Überlebenszeit nach operativem Eingriff. Postoperative Komplikationen. $p=0,0345$



Der Einfluss der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapie wurde ebenfalls unter Berücksichtigung der Signifikanz ausgewertet.

Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapieart

Operation / multimodale Therapie: Die 5-JGÜR betrug für Patienten mit multimodaler Therapie 87,5%, für die Patienten mit alleiniger Operation 63,4%. Der Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant. ($p=0,1413$, logrank).

Adjuvante Therapie: Der Unterschied zwischen der Patientengruppe mit adjuvanter Therapie und der Patientengruppe ohne adjuvanter Therapie erreichte ein Signifikanzniveau von $p=0,1197$, logrank. Das 5-JGÜR betrug für erstere 68,1% und 56,5% für die zweite Gruppe.

Radiotherapie präoperativ: Die Überlebenszeit für Patienten mit präoperativer Radiotherapie unterschied sich gering im Vergleich von der der Patienten ohne diese Behandlung (66,4% vs. 64,3%) und erwies sich statistisch nicht signifikant ($p=0,5911$, logrank).

Chemo- und Hyperthermie präoperativ: Patienten mit dieser Behandlung erwiesen eine höhere 5-JGÜR (74,3%) als Patienten ohne diese Behandlung (63,5%). Für den Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen konnte keine Signifikanz festgestellt werden ($p=0,5295$, logrank). Die **postoperative** Therapie (nur bei Metastasen-freien Patienten) zeigte eine Überlebensrate von 84,6% vs. 79,8% in der Gruppe der Patienten ohne Therapie ($p=0,6875$, logrank).

Radiotherapie postoperativ: Patienten welche postoperativ eine Radiotherapie erhielten zeigten eine 5-JGÜR von 83,3% im Vergleich zu 61,5% bei Patienten ohne Radiotherapie. Der Gruppenvergleich erwies sich statistisch signifikant ($p=0,0166$, logrank).

5 Malignes fibröses Histiozytom

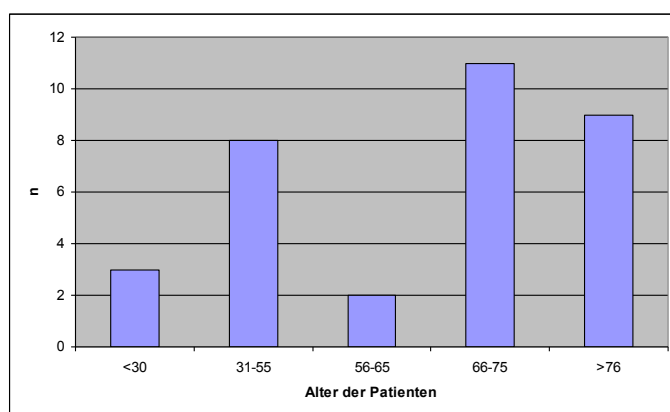
Es wurden retrospektiv die Daten von 33 Patienten untersucht, welche im Zeitraum Januar 1980 bis Dezember 2005 aufgrund eines malignen fibrösen Histiozytoms operativ behandelt wurden.

5.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 20 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 66,75 Jahren (Altersspanne 20 bis 86 Jahre) und 13 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 63,30 Jahren (Altersspanne 27 bis 86 Jahren). (Abbildung 51)

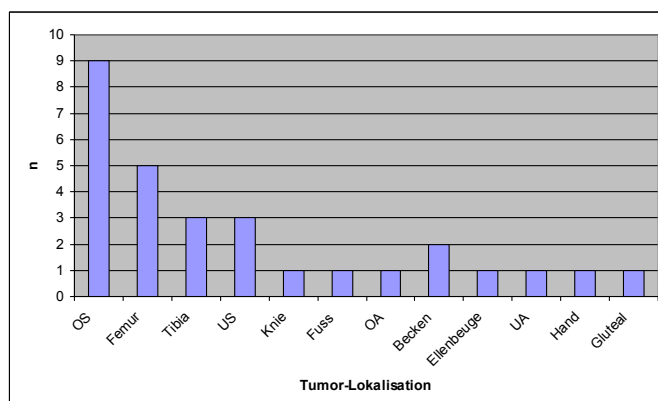
Vier Patienten dieser Gruppe wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen, aufgrund fehlender und unzureichender histologischen Angaben.

Abbildung 51 Altersverteilung Patientenkollektiv MFH



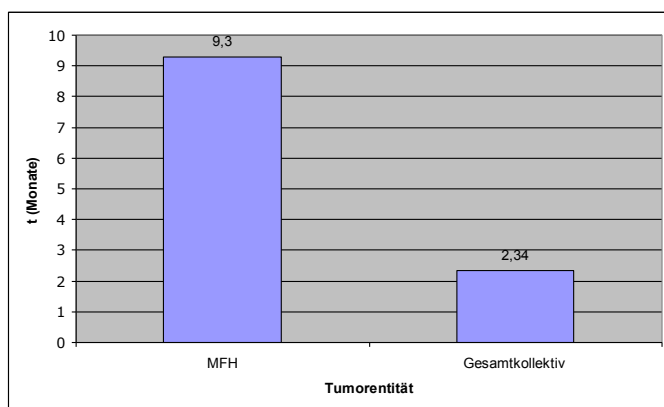
Die Lokalisation der Tumore ist in Abbildung 52 dargestellt.

Abbildung 52 Lokalisation MFH



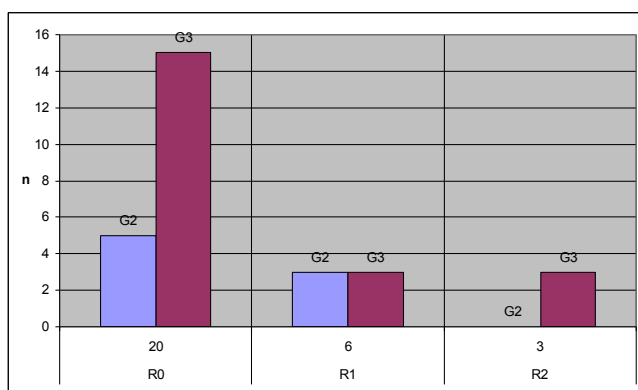
Bei 14 Patienten (48,2%) waren Schmerz und Schwellung die leitenden Symptome. Nur Schmerzen hatten 2 Patienten. Die Schwellung alleine als leitendes Symptom trat bei einem Patienten auf. In 3 Fällen wurden pathologische Frakturen vermerkt. 5 Patienten hatten keine präoperativen Beschwerden. Bei 15 Patienten (51,7%) waren sowohl Beschwerdebeginn als auch der Zeitpunkt der Erstdiagnose bekannt. Davon entwickelten 3 Patienten (20%) erst nach der Erstdiagnose Beschwerden. Im Durchschnitt betrug diese Zeitspanne 18,3 Monate. Im Durchschnitt betrug die Zeitspanne zwischen Beschwerdebeginn und Erstdiagnose 9,3 Monate. (Abbildung 53) Vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur Operation verstrichen zwischen 0 und 121 Monate (Mittel 12 Monate, Median 3 Monate). 13 Patienten (44%) waren voroperiert. In 16 Fällen (55,2%) ergab die histologische Auswertung eine Knochenbeteiligung des operierten Tumors. Es wurden 20 Primärtumore (69%) und 9 Rezidive (31%) operiert.

Abbildung 53 Durchschnittliche Beschwerdedauer bis Erstdiagnose. MFH und Gesamtkollektiv.



Durchschnittlich betrug die Tumorgöße 12,5 cm (Median 9,5 cm). Die Resektionsränder waren durchschnittlich 9,0 mm breit (Median 1,0 mm). Differenzierungsgrad und R-Klassifikation sind in Abbildung 54 dargestellt.

Abbildung 54 Differenzierungsgrad und R-Klassifikation, MFH.



5.2 Operative Verfahren

9 Patienten (31%) wurden einer Resektion mit anschließender Osteosynthese unterzogen, 9 Patienten (31%) bekamen eine Tumorextirpation. Bei 5 Patienten (17,2%) wurde eine Resektion mit anschließender plastischer Deckung durchgeführt. 4 Patienten (13,7%) bekamen eine Biopsie. Jeweils 1 Patient (3,4%) wurde amputiert bzw. es wurde eine Thermosonden-Implantation durchgeführt.

5.3 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Von 29 Patienten bekamen 28 Patienten (97%) Chemo-, Strahlentherapie oder Hyperthermie. Präoperativ wurden 11 Patienten (38%) mit Chemo- und Hyperthermie therapiert. Postoperativ waren es 5 Patienten (17%). Strahlentherapie wurde bei 5 Patienten (17%) präoperativ und bei 16 Patienten (55%) postoperativ angewandt.

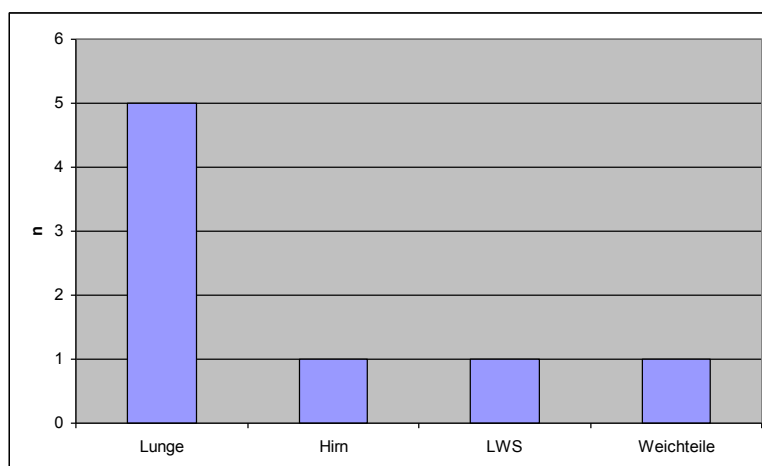
5.4 Postoperative Komplikationen

In 10 Fällen (34%) traten postoperativ Komplikationen auf.

Infolge von Infektionen wurde eine MUTARS-Prothese ersetzt und es wurde eine Amputation durchgeführt. Bei 4 Patienten (14%) wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert, davon wurden 2 (7%) mittels Nachresektion und Radiatio bzw. Chemotherapie und Radiatio versorgt. Eines blieb unversorgt. Über den vierten Fall konnten keine Angaben ermittelt werden.

Präoperativ hatte 1 Patient (3%) Metastasen. Postoperativ wurden bei 8 Patienten (28%) Metastasen nachgewiesen. Die Absiedlung fand vorzugsweise in der Lunge statt. (Abbildung 55) 2 Patienten (7%) mit postoperativ diagnostizierten Metastasen entwickelten ein Lokalrezidiv. Je ein Rezidiv entwickelte sich an der LWS und an der Lunge.

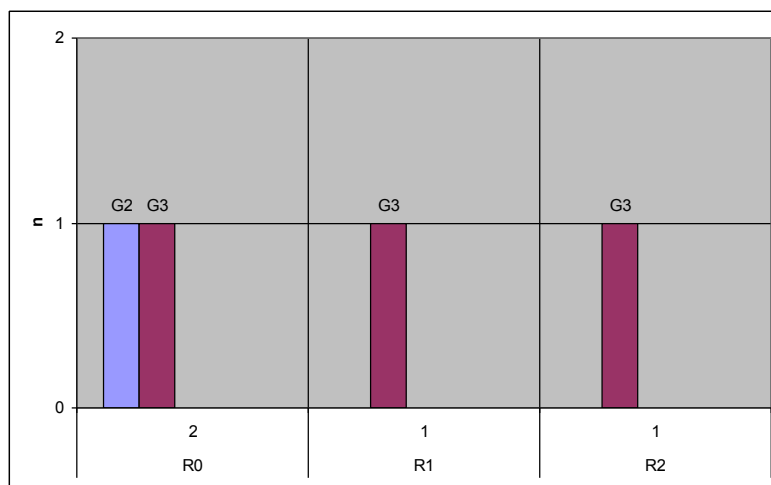
Abbildung 55 Absiedlung Metastasen; Lokalrezidiv



13 Patienten (45% des Gesamtkollektivs) waren voroperiert, davon entwickelten 3 Patienten (10%) ein Lokalrezidiv. 75% der Patienten, welche später ein Lokal-

rezidiv entwickelten, waren voroperiert. Der Differenzierungsgrad der Tumoren sowie R-Status sind in Abbildung 56 dargestellt

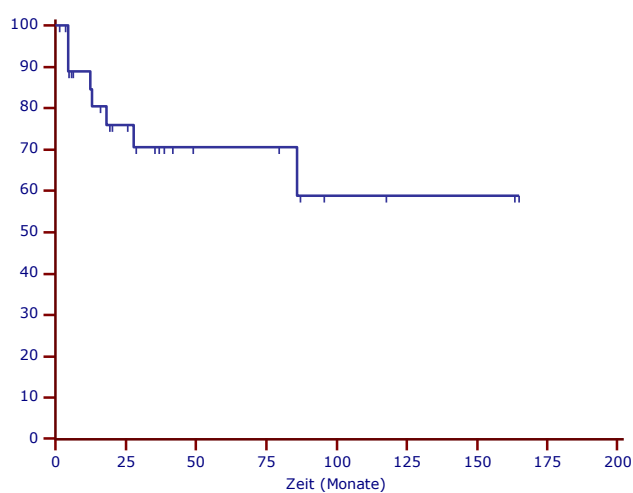
Abbildung 56 Lokalrezidiv: Differenzierungsgrad und R-Status



5.5 Analyse der Überlebenszeiten

Die Nachuntersuchungszeit dieses Patientenkollektives betrug zwischen 2 und 287 Monaten. (Median 56,5 Monate). Die Gesamtüberlebenszeit betrug median 25,7 Monate und ist in Abbildung 57 dargestellt. Die 30-Tage Letalität betraf einen Fall und somit 3,4% der Patienten. Ein Patient wurde aufgrund fehlender Überlebensdaten nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Abbildung 57 Übersicht Gesamtüberlebenszeit (MFH)



Als statistisch signifikant für die Überlebenszeit erwiesen sich **postoperativ entstandene Metastasen** (Abbildung 58). Die 5-JGÜR betrug bei Patienten welche Metastasen-frei waren 93,8%, im Vergleich zu 50% bei Patienten mit Metastasen. Beim Vergleich der Gruppen mit und ohne **Lokalrezidiv** lag das Signifikanzniveau bei $p=0,9148$, logrank. Die Überlebensrate der Patienten ohne Lokalrezidiv lag bei 80% und 70,8% bei Patienten mit Lokalrezidiv ($p=0,9148$, logrank). Bei der Analyse der 5-JGÜR **in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad** der Tumoren zeigte der Vergleich der Gruppen statistische Signifikanz. (Abbildung 59) Die Überlebenszeit in der Gruppe mit G2-Tumoren betrug 100% und 62% in der Gruppe der G3-Tumoren.

Abbildung 58 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Metastasen, postoperativ. $P=0,0075$

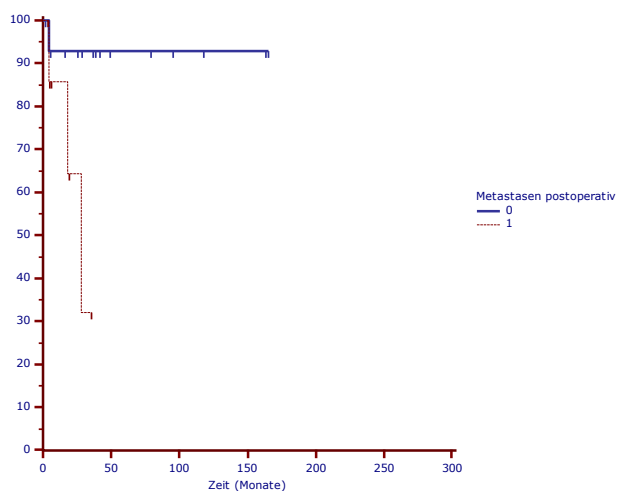
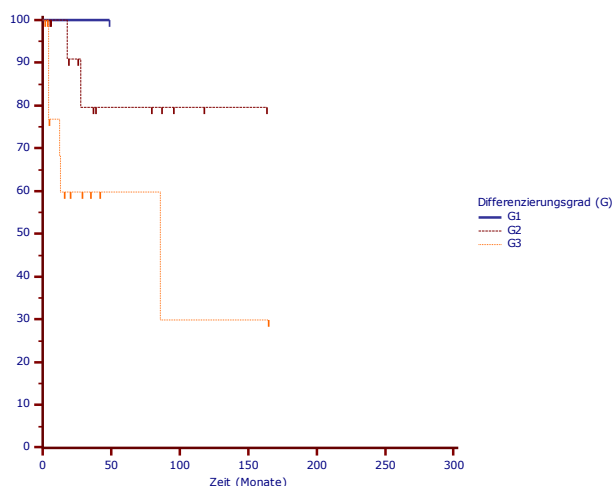


Abbildung 59 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad. $p=0,0429$



Die Resektionsqualität zeigte sich im Gruppenvergleich (R0/R1/R2) statistisch nicht signifikant ($p=0,2948$, logrank). Die Patientengruppe welche eine **ad-**

juvante Therapie erhielten zeigten im Gruppenvergleich eine 5-JGÜR von 70,8% in Vergleich zu 80% in der Gruppe ohne adjuvante Therapie ($p=0,9755$, logrank). Signifikant war die Analyse der Überlebenszeit nur **in Abhängigkeit von Chemo- und Hyperthermie**: die Therapie erhielten nur Patienten mit einem G3-Sarkom, die Überlebensrate lag bei 85% ohne Therapie vs. 50% mit Therapie ($p=0,0097$).

Postoperative Komplikationen führten im Gruppenvergleich zu einem Signifikanzniveau von $p=0,0464$, logrank; 90% betrug die Überlebensrate bei komplikationsfreier postoperativer Zeit, 41,7% betrug sie in der Gruppe mit Komplikationen, median 13,8 Monate.

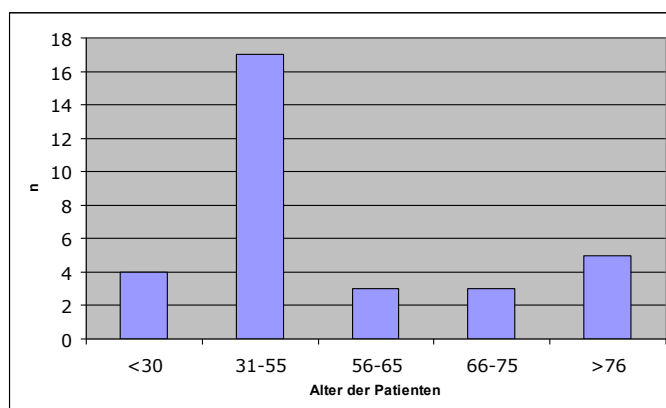
6 Synovialsarkom

Es wurden retrospektiv 32 Patientenfälle untersucht, welche im Zeitraum Januar 1980 bis Dezember 2005 aufgrund eines Synovialsarkoms operativ behandelt wurden.

6.1 Patientenkollektiv

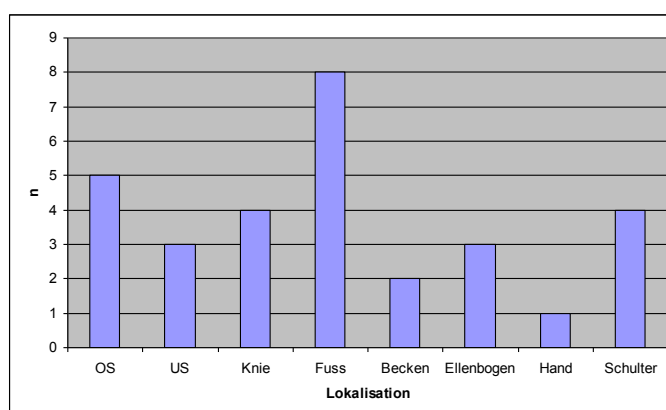
Das Patientenkollektiv bestand aus 17 Frauen, mit einem durchschnittlichen Alter von 49 Jahren (Altersspanne 17 bis 99 Jahre) und 15 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 47 Jahren (Altersspanne 32 bis 81 Jahre). (Abbildung 60) Zwei Patienten dieser Gruppe wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen, aufgrund fehlender oder unzureichender Daten.

Abbildung 60 Altersverteilung Patientenkollektiv Synovialsarkom



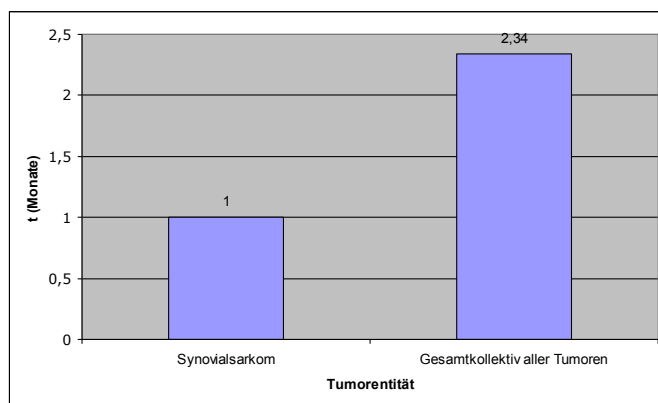
Die an diesem Patientenkollektiv untersuchten Datensätze ergaben die bevorzugte Lokalisation des Tumors am Fuß. (Abbildung 61)

Abbildung 61 Lokalisation Synovialsarkom



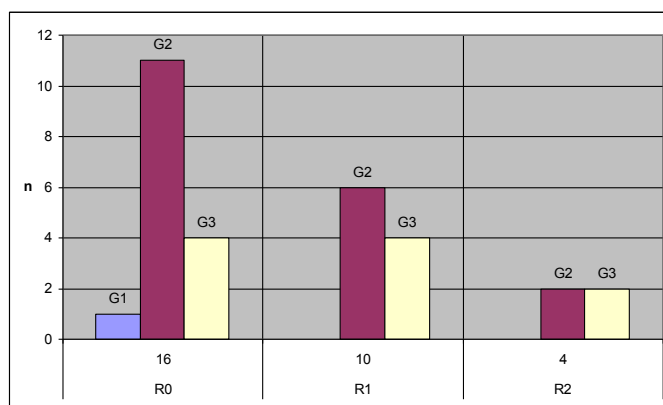
Das leitende Symptom war in 12 Fällen (40%) Schmerz assoziiert mit einer Schwellung. Nur eine Schwellung trat in 9 Fällen (30%) auf, Schmerz alleine wurde bei 4 Patienten (13%) dokumentiert. Bei 2 Patienten traten pathologische Frakturen auf, welche in einem Fall mit neurologischen Störungen und Schmerzen, in einem anderen Fall mit Schwellung und Schmerzen kombiniert auftraten. Ein Patient hatte neurologische Störungen und Schwellung vorzuweisen; bei einem Patienten wurde das Sarkom zufällig entdeckt. In einem Fall hatte der Patient keine präoperativen Beschwerden. Median betrug die Zeitspanne zwischen Beschwerdebeginn und Erstdiagnose 2,0 Monate. (Abbildung 62) Vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur operativen Therapie verstrichen zwischen 0 und 60 Monaten (Mittel 10,0 Monate, Median 5,0 Monate). 11 Patienten (37%) waren voroperiert. Die histologische Auswertung der operierten Tumoren ergab in 9 Fällen (30%) eine Knochenbeteiligung des Sarkoms. Es wurden 24 Primärtumore (80%) und 6 Rezidive (20%) operiert.

Abbildung 62 Durchschnittliche Beschwerdedauer bis Erstdiagnose. Synovialsarkom und Gesamtkollektiv.



Der histologischen Untersuchung zufolge, betrug die Tumorgröße im Durchschnitt und Median 7,5 cm. Die Resektionsränder waren durchschnittlich 65,4 mm breit (Median 1,0 mm). Differenzierungsgrad und R-Klassifikation sind in Abbildung 63 aufgeführt.

Abbildung 63 R-Status und Differenzierungsgrad der operierten Synovialsarkome



6.2 Operative Verfahren

21 Patienten (70%) wurden einer Resektion unterzogen. In 6 Fällen (20%) wurde eine Extirpation durchgeführt. Ein Patient (3%) bekam eine Umkehrplastik. Eine Resektion mit anschließender Prothesenimplantation fand in 2 Fällen (6%) statt.

6.3 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Vom gesamten Patientenkollektiv wurde 26 Patienten (27%) eine Form von neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie verabreicht. Sowohl prä- als auch postoperativ wurden jeweils 6 Patienten (20%) mit Chemo- und Hyperthermie therapiert. Strahlentherapie bekamen präoperativ 2 Patienten (7%) und postoperativ 19 Patienten (63%).

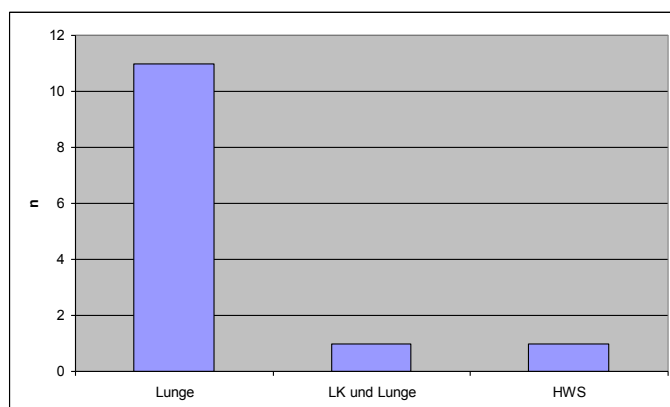
6.4 Postoperative Komplikationen

In 9 Fällen (30%) traten postoperativ Komplikationen auf.

Bei 4 Patienten (13%) wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert; 2 Patienten (6%) wurden mit Nachresektion therapiert, 1 Patient (3%) erhielt Chemo- und Strahlentherapie. Über die Therapie eines Patienten konnten keine Daten ermittelt werden.

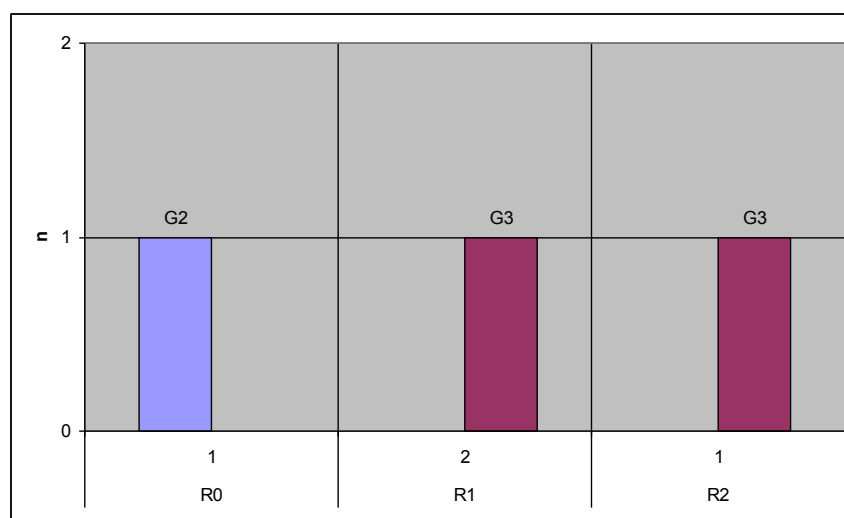
Präoperativ hatten 4 Patienten (13%) Metastasen, Postoperativ entwickelten 13 Patienten (43%) Metastasen. Die Absiedlung fand hauptsächlich in der Lunge statt. 1 Patient (3%) mit postoperativ diagnostizierten Metastasen an der Lunge entwickelte ein Lokalrezidiv. Abbildung 64

Abbildung 64 Absiedlung Metastasen, Lokalrezidiv



9 Patienten (30%) waren voroperiert, es kam bei 2 dieser Patienten (22%) zum Lokalrezidiv. Der Differenzierungsgrad der Tumoren und der R-Status sind in Abbildung 65 zusammengefasst. Die histologischen Subtypen: mono – und biphasisch konnten lediglich in 20% der Fälle (6 Patienten) ermittelt werden. Somit können diesbezüglich keine relevanten Ergebnisse in der Ergebnisreihe präsentiert werden.

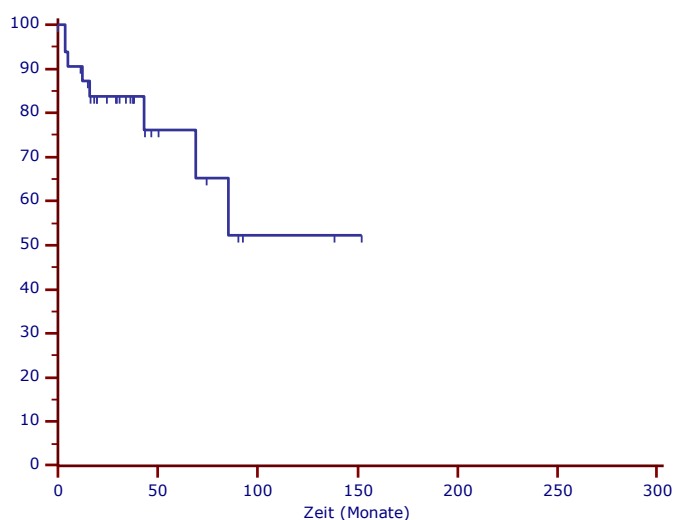
Abbildung 65 Lokalrezidiv: Differenzierungsgrad und R-Klassifikation. Synovialsarkom.



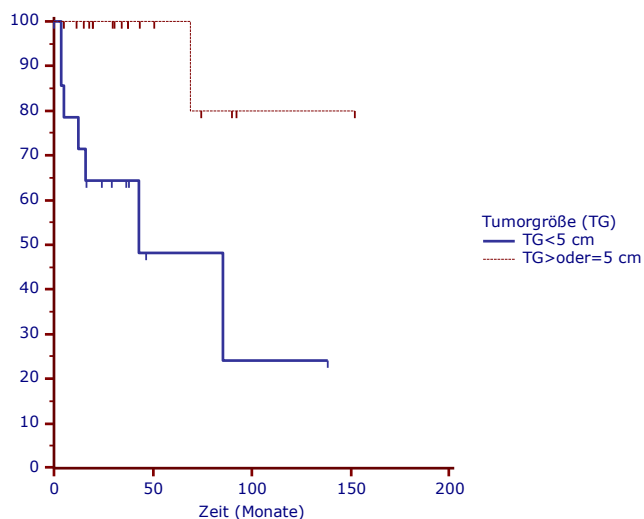
6.5 Analyse der Überlebenszeit

Das Patientenkollektiv wurde zwischen 0 und 142 Monaten nachuntersucht. (Durchschnitt 52,7 Monate, Median 55,0 Monate). Die Gesamtüberlebenszeit betrug 75,6% und ist in der Grafik in Abbildung 66 dargestellt. Die 30-Tage Letalität erreichte keinen Patienten.

Abbildung 66 Übersicht Gesamtüberlebenszeit, Synovialsarkom.

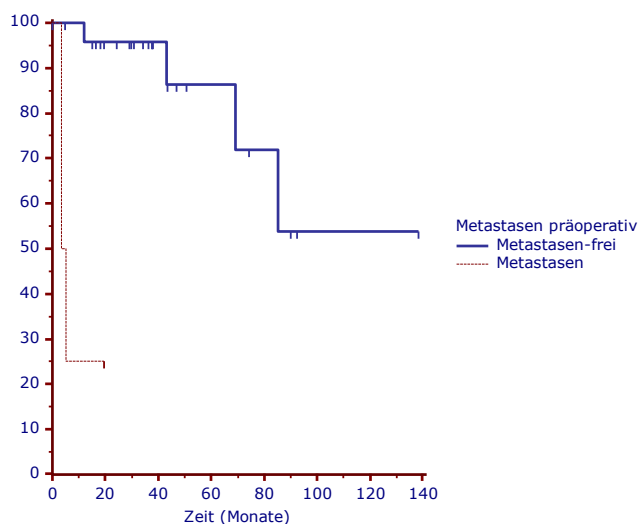


Die **Subtypen** zeigten keine statistische Signifikanz für das Gesamtüberleben ($p=0,4795$). Allein Tumorgröße, Metastasen und Lokalrezidiv beeinflussten statistisch signifikant die Überlebenszeit der Patienten: Die 5-JGÜR in Abhängigkeit von der **Tumorgröße** betrug 53,3% für Patienten mit G1- und G2-Sarkome und 94,4% für Patienten mit G3-Sarkome. (Abbildung 67)

Abbildung 67 Gesamtüberleben bei Tumorgröße ≥ 5 cm, Synovialsarkom. $p=0,0048$ 

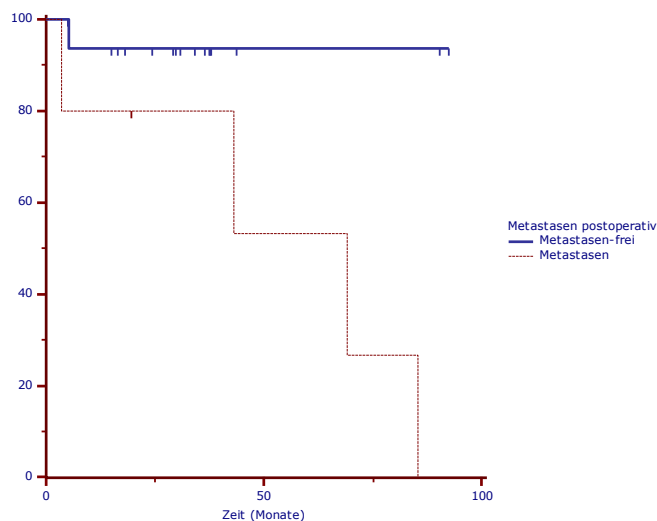
In Abhängigkeit von **präoperativ diagnostizierten Metastasen** ergab die Analyse eine Überlebensrate von 25% vs. 84,6% bei Patienten ohne Metastasen. Der Gruppenvergleich erwies sich als statistisch signifikant. (Abbildung 68)

Abbildung 68 Überlebenszeit mit präoperativen Metastasen, Synovialsarkom. $p < 0,0001$



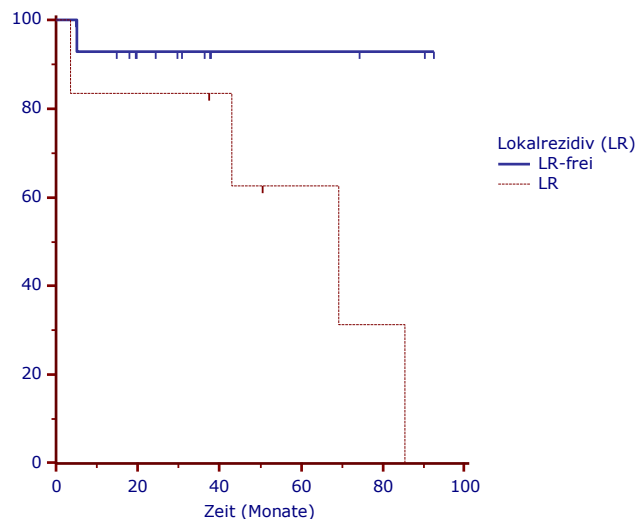
Die 5-JÜRG ergab für **postoperativ diagnostizierte Metastasen** 20% in Vergleich zu 94,1% in der Metastasen-freien Gruppe. Dieser Unterschied erwies sich statistisch signifikant. (Abbildung 69)

Abbildung 69 Überlebenszeit mit postoperativen Metastasen, Synovialsarkom. $p = 0,0295$



Die 5-JGÜR für Patienten mit **Lokalrezidiv** lag bei 33,3%, ohne Lokalrezidiv bei 93,3%. Der Logrank-Test ergab eine Signifikanz. (Abbildung 70)

Abbildung 70 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lokalrezidiv. $p=0,0412$



In Abhängigkeit vom **Differenzierungsgrad** wurde ein geringer Vorteil für Patienten mit einem G1-Tumor festgestellt: Die Überlebensrate betrug 88,9% gegenüber Patienten mit G2-Tumoren (81,3%). Der Unterschied zu G3-Tumoren (57,1%) war deutlich, jedoch erwiesen die Werte im Gruppenvergleich keine statistische Signifikanz. ($p=0,2058$, logrank).

Für den Zusammenhang zwischen dem **R-Status** und dem Überleben konnte keine statistische Signifikanz konstatiert werden. Die 5-JGÜR bei Patienten mit R0-Resektion betrug 86,4%, gegenüber den Patienten mit R1-Resektion (62,5%) und den Patienten mit R2-Resektion (50%). ($p=0,2712$, logrank).

In Abhängigkeit von **adjuvanter Therapie** wurde keine Signifikanz ermittelt: sowohl postoperative Radiotherapie ($p=0,9169$, logrank mit einer Überlebensrate von 80% ohne Radiotherapie und 83,3% mit Radiotherapie) als auch Chemotherapie ($p=0,5011$, logrank mit einer Überlebensrate von 81,2% ohne Chemotherapie und 76,3% mit Chemotherapie) und Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie ($p=0,8455$ logrank mit einer Überlebensrate von 73,1% ohne Therapie und 85,7% mit Therapie) erwiesen sich als nicht signifikant.

In Abhängigkeit vom Alter der Patienten errechnete sich keine statistische Signifikanz im Gruppenvergleich, die 5-JGÜR lag bei den jüngsten Patienten (31-55 Jahren) bei 100%, der niedrigste Wert wurde in der Altersgruppe von 56-65 Jahren ermittelt: 68,75%. ($p=0,7171$, logrank). **In Abhängigkeit vom Geschlecht** der beobachteten Patienten betrug die Überlebensrate für Frauen 76,4% und für Männer 75%. Dieser geringe Unterschied war statistisch nicht signifikant. ($p=0,7567$, logrank).

7 Liposarkom

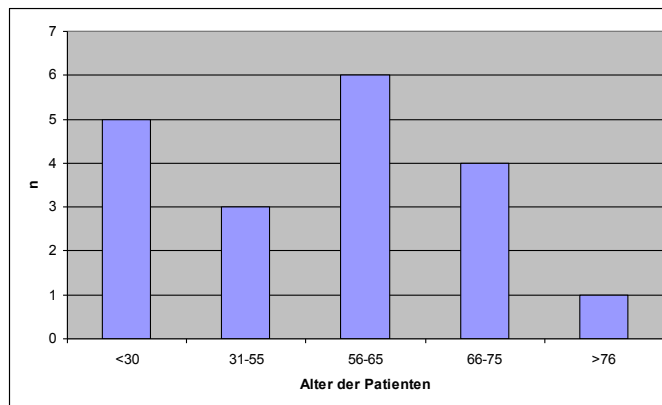
Es wurden retrospektiv 21 Patientenfälle untersucht, welche im Zeitraum Februar 1988 bis August 2005 aufgrund eines Liposarkoms operativ behandelt wurden.

7.1 Patientenkollektiv

Vom untersuchten Patientenkollektiv wurden 2 Patienten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen.

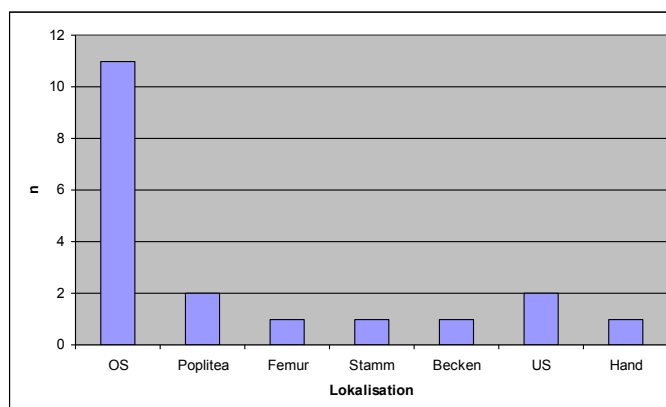
Es wurden 9 Frauen untersucht, mit einem Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose von 51 Jahren (Altersspanne 28 bis 70 Jahre) und 10 Männer mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren (Altersspanne 18 bis 82 Jahre). Bis zur Operation vergingen im Durchschnitt 7,0 Monate: 10,0 Monate, Männer 4,0 Monate. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation ist (Abbildung 71) dargestellt.

Abbildung 71 Altersverteilung Patientenkollektiv Liposarkom



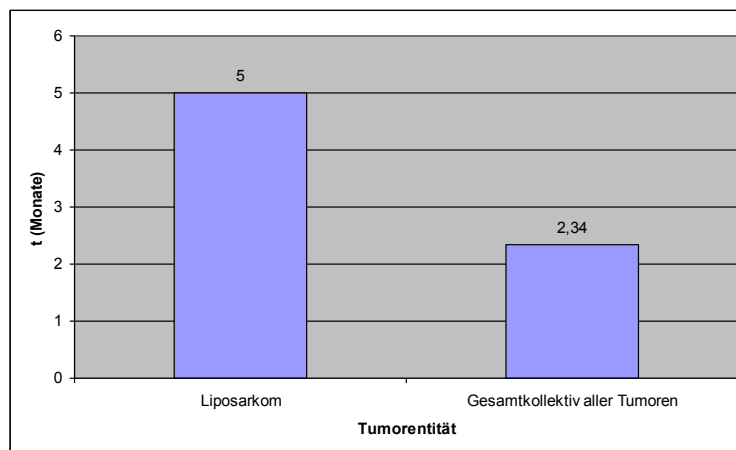
Die bevorzugte Lokalisation des Tumors war am Oberschenkel. (Abbildung 72)

Abbildung 72 Lokalisation Liposarkom



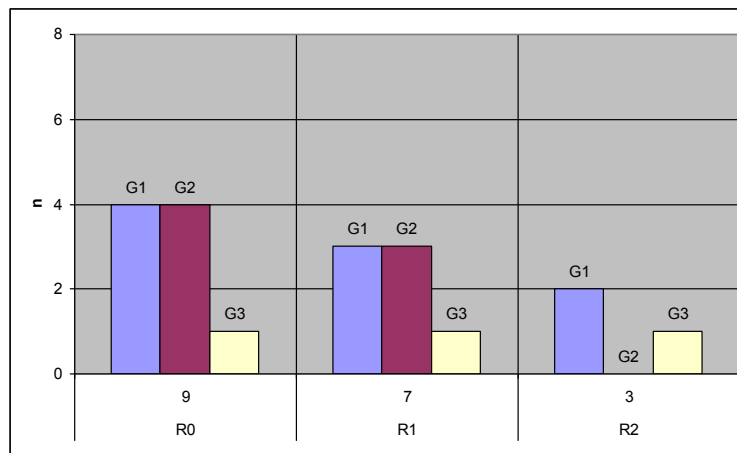
Das leitende Symptom war in 13 Fällen (68,4%) die Schwellung. Schmerz und Schwellung und Schmerz allein wurden jeweils in einem Fall (5,2%) dokumentiert. 2 Patienten (10,5%) hatten Schmerzen, Schwellung und neurologische Störungen vorzuweisen. In 2 weiteren Fällen (10,5%) wurde das Liposarkom zufällig entdeckt. Im Durchschnitt betrug die Zeitspanne zwischen Beschwerdebeginn und Erstdiagnose 5,0 Monate. (Abbildung 73)

Abbildung 73 Durchschnittliche Beschwerdedauer bis Erstdiagnose. Liposarkom und Gesamtkollektiv.



Vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur Durchführung der Operation verstrichen zwischen 0 und 73 Monate (Mittel 7 Monate, Median 4,0 Monate). 6 Patienten (33,3%) waren voroperiert. Bei einem Patienten konnte nicht ermittelt werden, ob eine Voroperation durchgeführt worden ist. Eine Knochenbeteiligung des Tumors wurde in einem Fall ermittelt (5,2%). Es wurden 15 Primärtumore (78,9%) und 4 Rezidive (21%) operiert. Die histologische Auswertung der Befunde ergab eine durchschnittliche Tumorgroße von 11,1 cm (Median 11,0 cm). In einem Fall war die Tumorgroße nicht bekannt. Die Resektionsränder waren im Durchschnitt 1,0 mm breit (Median 2,0 mm). R-Status und Differenzierungsgrad sind in Abbildung 74 dargestellt.

Abbildung 74 R-Status und Differenzierungsgrad der operierten Liposarkom.



7.2 Operative Verfahren

17 Patienten (89,4%) unterzogen sich einer Resektion. In 2 Fällen (10,4%) wurde eine Extirpation durchgeführt.

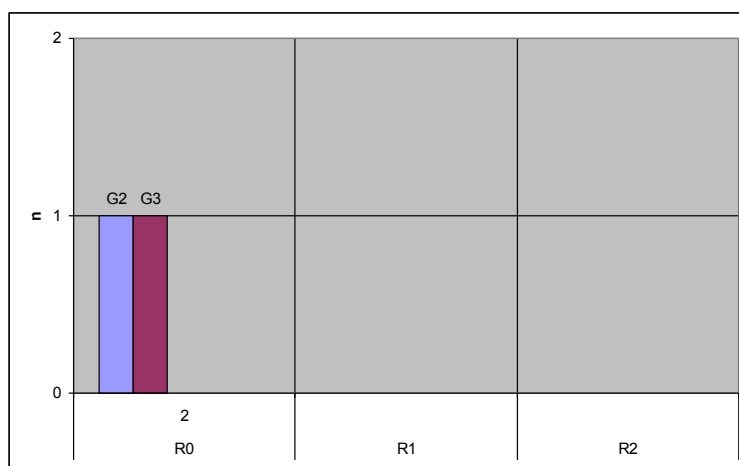
7.3 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

14 Patienten (73,6%) bekamen neoadjuvante oder adjuvante Therapie. Prä- und postoperativ wurden jeweils 6 Patienten (42,8%) mit Chemo- und Hyperthermie therapiert. Strahlentherapie bekamen präoperativ 1 Patient (5%), postoperativ 11 Patienten (64,7%).

7.4 Postoperative Komplikationen

In 7 Fällen (37%) traten postoperativ Komplikationen auf. 2 Patienten (11%) entwickelten ein Lokalrezidiv, beide Patienten waren voroperiert; ein Patient bekam postoperativ Chemotherapie. Präoperativ hatten 3 Patienten (16%) Metastasen. Einer dieser Patienten (5%) entwickelte zusätzlich postoperativ Metastasen, die Absiedlung fand retroperitoneal statt; der Patient bekam postoperativ Strahlentherapie, Chemo- und Hyperthermie. Der Differenzierungsgrad der operierten Tumoren und der R-Status sind in Abbildung 75 zusammengefasst.

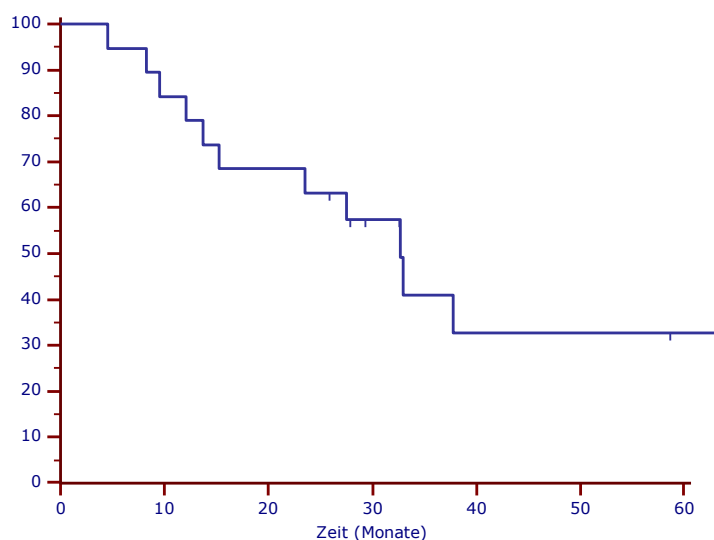
Abbildung 75 Lokalrezidiv: Differenzierungsgrad und R-Status



7.5 Analyse der Überlebenszeit

Das Patientenkollektiv wurde zwischen 6,0 und 90,0 Monaten nachuntersucht (Durchschnitt 53,7 Monate, Median 55 Monate). Die tumorabhängige Gesamtüberlebenszeit betrug nach 5 Jahren 42,1% (Durchschnitt 97,4 Monate, median 32,7 Monate, 95%- Konfidenzintervall für den Durchschnitt: 41,2-153,7) und ist in Abbildung 76 aufgezeichnet. Kein Patient verstarb binnen 30 Tagen nach der Operation.

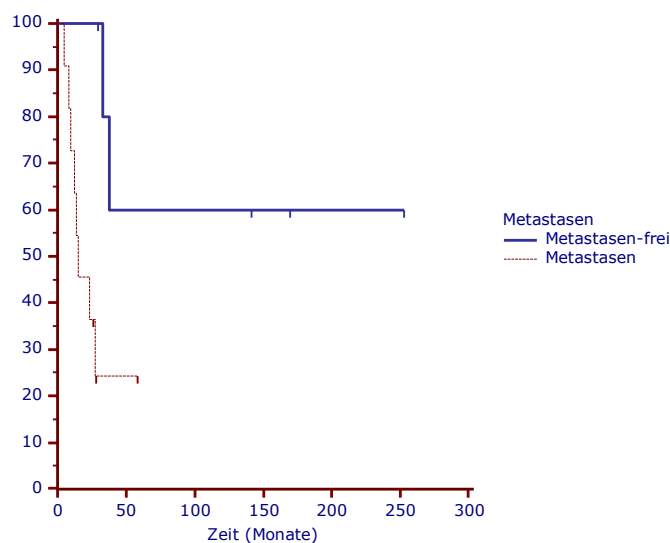
Abbildung 76 Gesamtüberlebenszeit, Liposarkom.



In Abhängigkeit von der **Tumorgroße (TG)** konnte bei der Überlebenszeit (37,5%) für Patienten mit einer Tumorgroße von $>$ oder $=$ 5 cm eine mediane Überlebenszeit von 32,6 Monate festgestellt werden. Die Patienten mit kleineren Tumoren wiesen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 66,7% auf. Der Unterschied erwies sich als nicht signifikant, $p=0,3914$, logrank.

Die **Metastasierung** stellte sich als signifikant für die Überlebenszeit dar: 27,2% Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Metastasen, gegenüber 66,7% bei Patienten ohne Metastasen.

Abbildung 77 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Metastasierung. $p=0,0238$

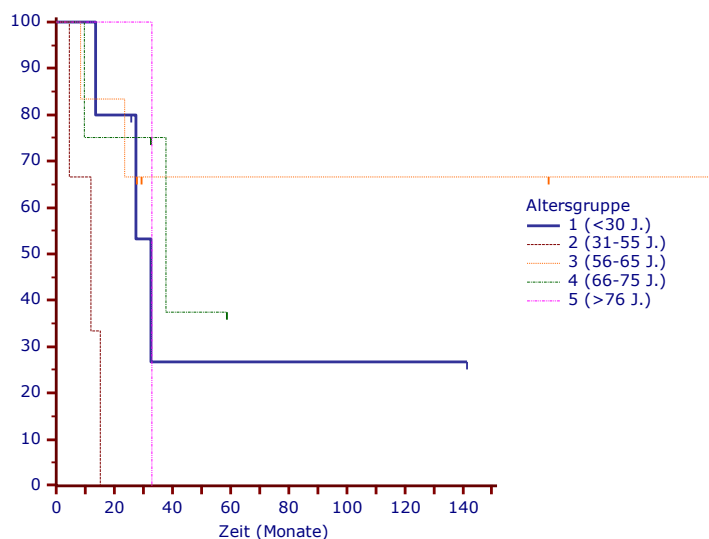


In Abhängigkeit vom **Lokalrezidiv (LR)** ergab die 5-JGÜR für die Gruppe mit LR und ohne LR jeweils 50%. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant. ($p=0,9425$, logrank). Der **Differenzierungsgrad (G)** hatte einen leichten Einfluss auf das Überleben: an G1-Tumore erkrankte Patienten wiesen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 55,6% auf, gegenüber G2-Tumoren mit 28,6% und G3-Tumoren mit 33,3%. ($p=0,4582$, logrank). Hinsichtlich des **R-Status** konnte ein geringer Vorteil für Patienten mit R0-Resektionen erkannt werden. Hier betrug die 5-JGÜR 44,4% gegenüber 42,9% bei R1-Resektionen und 33,3% bei R2-Resektionen. Diese geringen Unterschiede erwiesen sich jedoch als statistisch nicht signifikant. ($p=0,8835$, logrank)

In Abhängigkeit von **adjuvanter Therapie** wurde kein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen Strahlen- und Chemotherapie ermittelt: Radiotherapie ($p=0,8441$, logrank mit einer Überlebensrate von 50% ohne Radiotherapie und 36,3% mit Radiotherapie) und Chemotherapie ($p=0,3429$, logrank mit einer Überlebensrate von 45,4% ohne Chemotherapie und 33,3% mit Chemotherapie). Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie (Überlebensrate von 53,3% ohne Therapie und 0% mit Therapie) zeigte nur unter Einbeziehung der metastasierten Patienten Signifikanz im Gruppenvergleich. ($p=0,0010$, logrank).

Signifikant erwies sich das **Alter** der Patienten zum Zeitpunkt der Operation. (Abbildung 78) Die Patienten wurden fünf Altersgruppen zugeteilt. Die 5-JGÜR betrug 66,7% in der Altersgruppe 4 (66-75 Jahre) und 0% in den Altersgruppen 2 (31-55 Jahre) und 5 (>76 Jahre).

Abbildung 78 Überlebenszeit abhängig vom Alter der Patienten. Liposarkom. $p=0,0376$



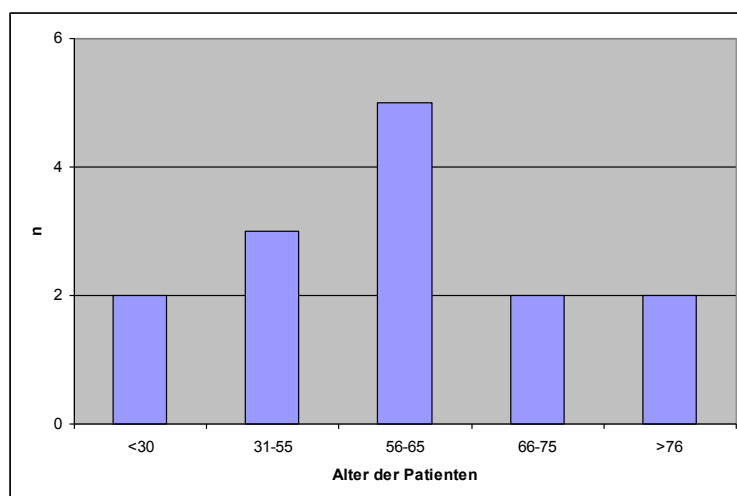
Die geschlechtsspezifische Überlebenszeit betrug nach 5 Jahren für Frauen 55,6% und 30% für Männer. Beim Vergleich der Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. ($p=0,2890$, logrank).

8 Leiomyosarkom

8.1 Patientenkollektiv

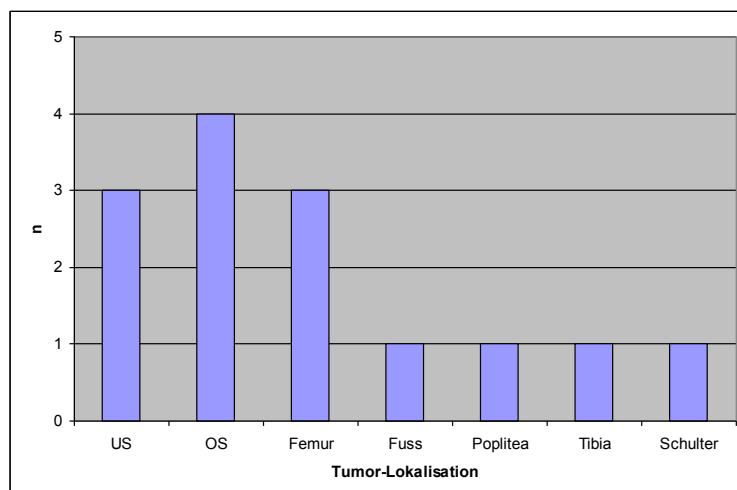
Das Patientenkollektiv bestand aus 8 Männern mit einem Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose von 62,13 Jahren (Altersspanne 25-82 Jahre) und 6 Frauen welche im Durchschnitt 42,67 Jahre alt waren (Altersspanne 16-74 Jahre). Bis zur Operation vergingen im Durchschnitt 23,4 Monate: Frauen 24,5 Monate, Männer 22,6 Monate. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation ist in (Abbildung 79) dargestellt.

Abbildung 79 Altersverteilung Patientenkollektiv Leiomyosarkom



Die Lokalisation der Tumore ist in Abbildung 80 dargestellt.

Abbildung 80 Lokalisation Leiomyosarkom



Schmerz und Schwellung oder nur Schwellung waren die leitenden Symptome in jeweils 5 Fällen (jeweils 35,7%). Nur Schmerzen beklagte ein Patient (7,1%). Es trat eine pathologische Fraktur auf und es gab eine Zufallsdiagnose. Vom Zeitpunkt der ersten Beschwerden bis zur Diagnosestellung verstrichen zwischen 0 und 143 Monate (Mittel 23 Monate, Median 5 Monate) (Abbildung 81) 7 Patienten (50%) waren bereits voroperiert. In 6 Fällen (43,2%) ergab die histologische Auswertung eine Knochenbeteiligung des operierten Tumors. Es wurde in 9 Fällen (62,2%) ein Primärtumor operiert und in 5 Fällen (35,7%) ein Rezidiv. Durchschnittlich betrug die Tumorgöße 8,3 cm, median 6,5 cm. Bei der Operation von Primärtumoren betrug der Tumorumfang durchschnittlich 8,9 cm, median 7,5 cm. Die operierten Rezidive waren durchschnittlich 7,1 cm groß, median 3,9 cm. Die Resektionsränder betrugen durchschnittlich 12,9 mm, median 2 mm. Die histologische Auswertung der Resektate ist in Abbildung 82 aufgeführt.

Abbildung 81 Durchschnittliche Beschwerdedauer bis Erstdiagnose: Leiomyosarkom im Vergleich zum Gesamtkollektiv

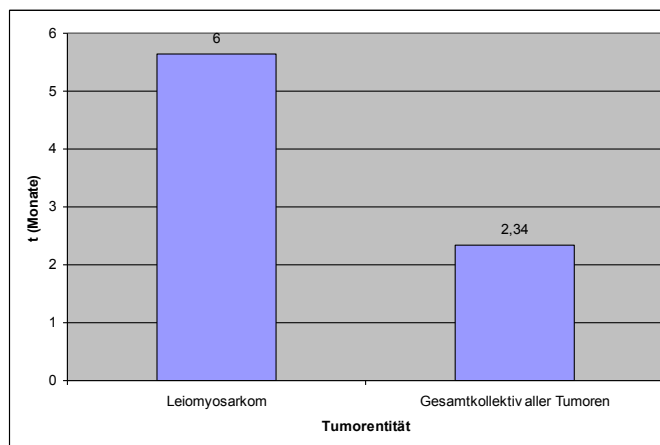
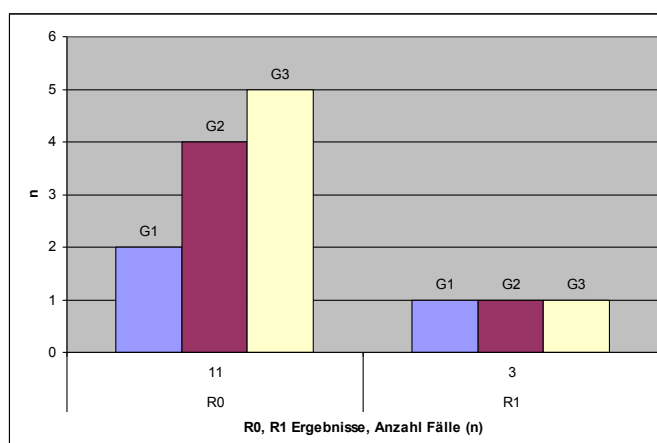


Abbildung 82 R-Status und Differenzierungsgrad der operierten Leiomyosarkome



8.2 Operative Verfahren

Bei 7 Patienten (50%) wurde reseziert, 2 Patienten davon erhielten eine Osteosynthese. In 2 Fällen (14,2%) wurde eine Probeexzision mit Resektion und anschließender plastischer Deckung vorgenommen. Eine Umkehrplastik wurde an 2 Patienten durchgeführt, ein Patient erhielt eine Biopsie.

8.3 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

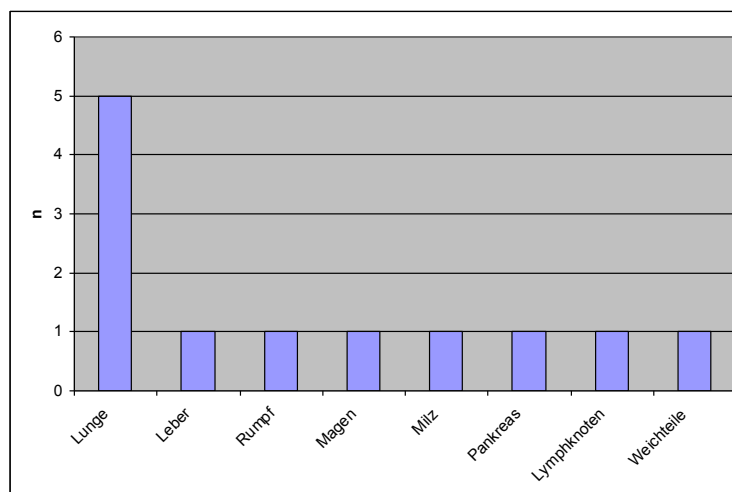
In 12 Fällen (85,7%) wurden die Patienten einer Chemo-, Strahlentherapie oder Hyperthermie-Therapie unterzogen. Drei Patienten (21,4%) erhielten Hyperthermie und Chemotherapie in Kombination. Nur Chemotherapie erhielt ein Patient. Nur Strahlentherapie haben 6 Patienten (42,8%) erhalten. Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie erhielten 4 Patienten (28,5%).

8.4 Postoperative Komplikationen

Bei 8 Patienten (57,1%) wurden postoperativ Komplikationen beobachtet. Wundheilungsstörungen wurden in 2 Fällen behandelt (14,2%), Weichteildefekte in 3 Fällen (21,4%). Es kam bei 2 Patienten zum Protheseninfekt, in einem Fall wurde anschließend eine Amputation durchgeführt. Ein Patient verstarb an Herzinfarkt.

Präoperativ hatten 2 Patienten (14,2%) Metastasen. Postoperativ entwickelten 4 Patienten (28,5%) Metastasen und in weiteren 2 Fällen ein Rezidiv. Ein Patient mit und einer ohne Lokalrezidiv entwickelten weitere Metastasen. Die Lokalisation der Metastasen ist in Abbildung 83 aufgeführt.

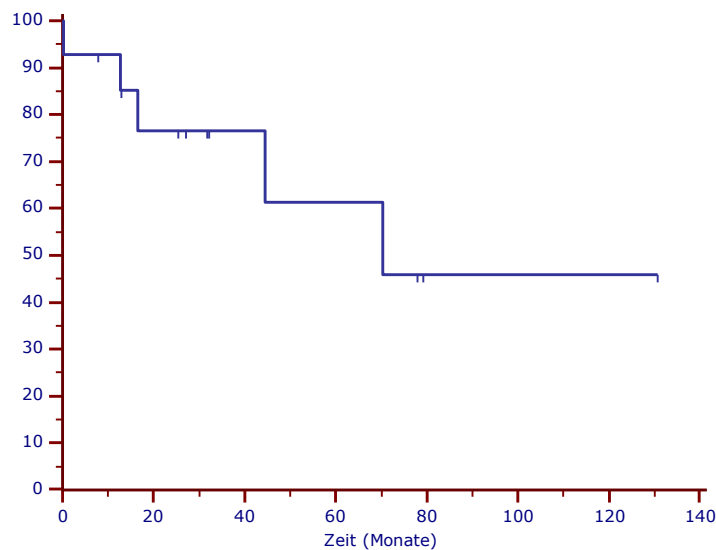
Abbildung 83 Absiedlung Metastasen Leiomyosarkom



8.5 Analyse der Überlebenszeit

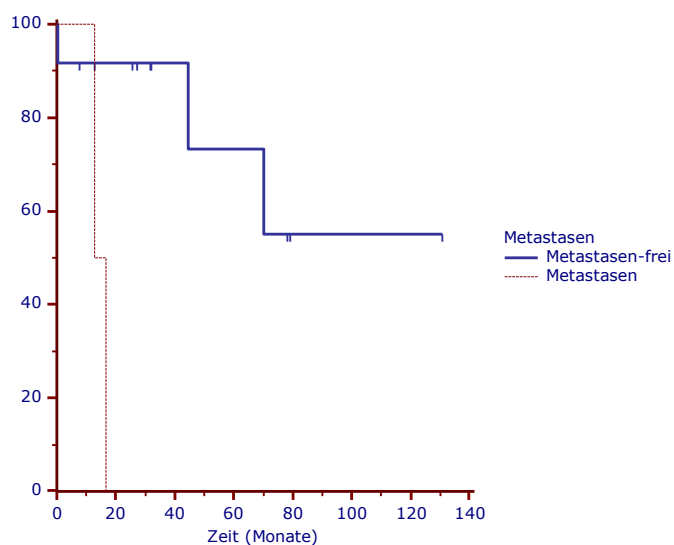
Die Patienten wurden durchschnittlich 47,2 Monate nachuntersucht. Die Nachuntersuchungszeit betrug zwischen 5,0 und 104,0 Monaten. (Durchschnitt 47,0 Monate, median 52,0 Monate). Die Gesamtüberlebenszeit betrug nach 5 Jahren 64,3% (Durchschnitt 80,1 Monate, median 70,3 Monate, 95%-Konfidenzintervall für den Durchschnitt: 47,5-112,6) und ist in der Abbildung 84 dargestellt.

Abbildung 84 Gesamtüberlebenszeit, Leiomyosarkom.

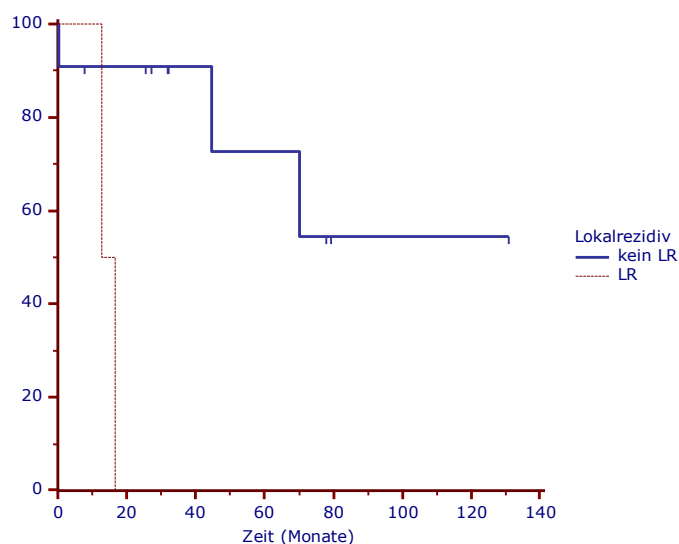


Die 30-Tage Letalität betraf einen Patienten. (7,14%)

In Abhängigkeit von der **Tumorgröße (TG)** konnte bei der Überlebenszeit für Patienten mit einer Tumorgöße von ≥ 5 cm (63,5%) in Vergleich zu Patienten welche kleinere Tumore aufwiesen (66,7%), kein wesentlicher Unterschied ermittelt werden. ($p=0,9362$, logrank). Für den Zusammenhang zwischen **Metastasierung** und dem Überleben konnte eine hohe Signifikanz konstatiert werden. (Abbildung 85) Die 5-JGÜR bei Patienten ohne Metastasen betrug 75%. Lag zum Zeitpunkt der Behandlung dagegen eine Metastasierung vor, sank die 5-JGÜR auf 0%. Hier betrug die mediane Überlebenszeit 14,6 Monate.

Abbildung 85 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Metastasen, Leiomyosarkom. $p=0,0073$ 

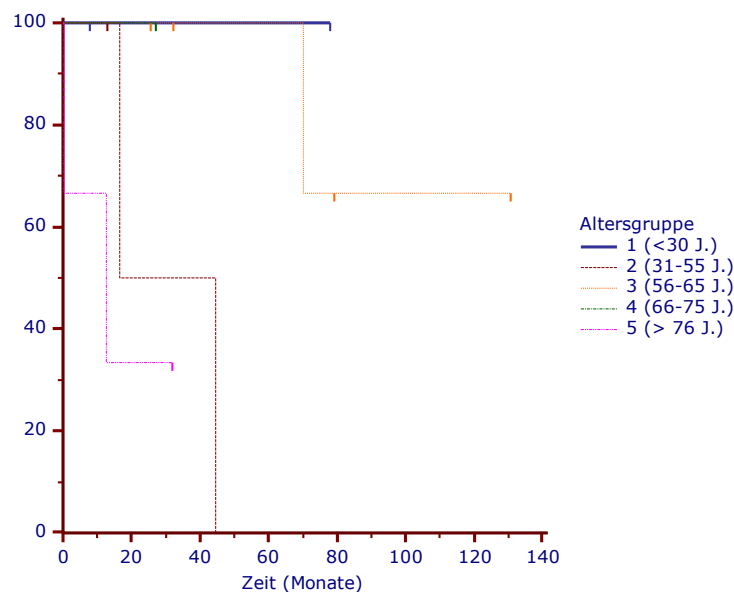
Der Vergleich der Überlebenszeiten (5-JGÜR) in Abhängigkeit von der Entstehung **von Lokalrezidiven (LR)** zeigte einen hoch signifikanten günstigeren Überlebensverlauf für Patienten ohne LR (72,7%) gegenüber der Patientengruppe mit LR (0%).

Abbildung 86 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lokalrezidiv (LR), Leiomyosarkom. $p=0,0100$ 

Der **Differenzierungsgrad (G)** hatte einen Einfluss auf das Überleben: an G1-Tumoren erkrankte Patienten wiesen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 100% auf, gegenüber G2-Tumoren mit 40% und G3-Tumoren mit 66,7%. ($p=0,5161$, logrank). In Abhängigkeit vom **R-Status** konnte ein geringer Vorteil für Patienten mit R1-Resektionen erkannt werden. Hier betrug die 5-JGÜR 66,6% gegenüber 63,6% bei R0-Resektionen. Dieser geringe Unterschied war nicht signifikant. ($p=0,5399$, logrank)

In Abhängigkeit von **adjuvanter Therapie** wurde kein statistisch signifikantes Ergebnis in der Anwendung von Strahlen-, Chemotherapie und Chemo- und Hyperthermie ermittelt: Strahlentherapie ($p=0,1381$, logrank mit einer Überlebensrate von 40% ohne Radiotherapie und 75% mit Strahlentherapie); Chemotherapie ($p=0,3948$, logrank mit einer Überlebensrate von 75% ohne Chemotherapie und 50% mit Chemotherapie); Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie ($p=0,2304$ logrank mit einer Überlebensrate von 54,5% ohne Therapie und 100% mit Therapie). Statistisch signifikant erwies sich das **Alter** der Patienten zum Zeitpunkt der Operation. (Abbildung 87) Die Patienten wurden fünf Altersgruppen zugeteilt. Die 5-JGÜR betrug 100% in den Altersgruppen 1 und 4, 33% in der Altersgruppe 5.

Abbildung 87 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter. Leiomyosarkom. $p=0,0471$



Die **geschlechtsspezifische** Überlebenszeit betrug nach 5 Jahren für Frauen 83,3% und 50% für Männer. Beim Vergleich der Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. ($p=0,2611$ logrank).

9 Sarkom undifferenziert (NOS)

9.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 9 Männern mit einem Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose von 55,6 Jahren (Altersspanne 21-87 Jahre) und 6 Frauen, welche im Durchschnitt 54,5 Jahre alt waren (Altersspanne 17,84 Jahre). Bis zur Operation vergingen im Durchschnitt 15,0 Monate: Frauen 14,0 Monate, Männer 17,0 Monate. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation ist in Abbildung 88 dargestellt. Bevorzugte Lokalisation der Tumore war der Unterschenkel. (Abbildung 89)

Abbildung 88 Altersverteilung Patientenkollektiv undifferenziertes Sarkom (NOS)

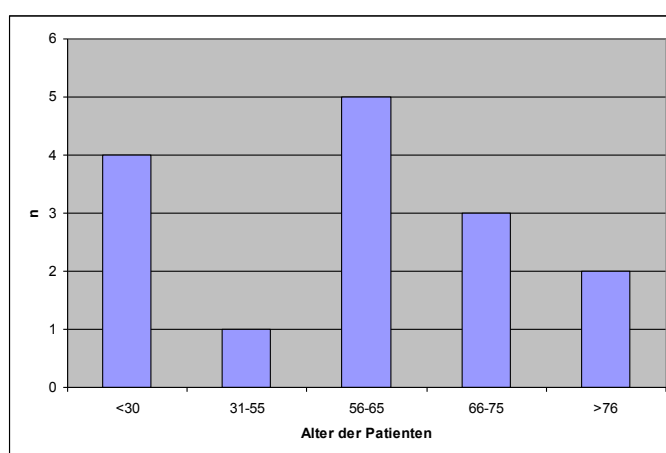
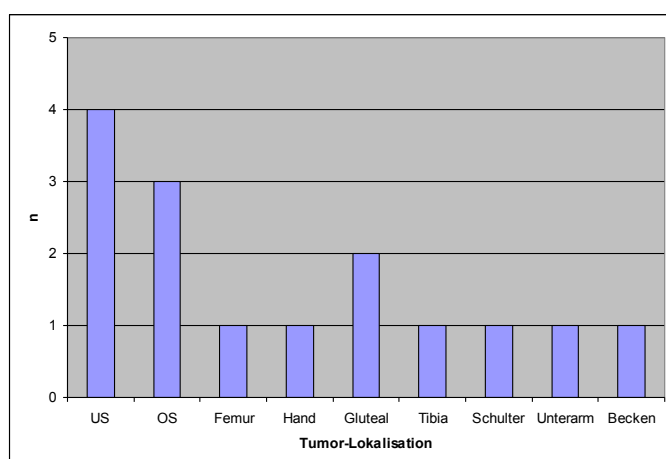


Abbildung 89 Lokalisation Sarkom undifferenziert (NOS)



Das leitende Symptom war in 14 Fällen die Schwellung (93,3%), gefolgt von Schmerz in 6 Fällen (40%). Schmerzen und Schwellung in Kombination hatten 5

Patienten (33,3%), neurologische Probleme beklagten 2 Patienten (13,3%). Vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur Operation vergingen zwischen 0 und 121 Monate (Mittel 15 Monate, median 2)(Abbildung 90). 5 Patienten waren voroperiert (33,3%). In 3 Fällen (20%) gab es eine Knochenbeteiligung des Tumors. 11-mal wurde ein Primärtumor operiert (73,3%) und 4 mal (26,6%) ein Rezidiv. Durchschnittlich waren die operierten Tumore 9,81 cm groß; die Primärtumoren hatten einen durchschnittlichen Umfang von 10,8 cm, die Rezidive von 7,1 cm. Die Resektionsränder waren durchschnittlich 2,4 mm breit. R-Status und Differenzierungsgrad sind in Abbildung 91 dargestellt.

Abbildung 90 Durchschnittliche Beschwerdedauer bis Operation: Sarkom undifferenziert (NOS) im Vergleich zum Gesamtkollektiv

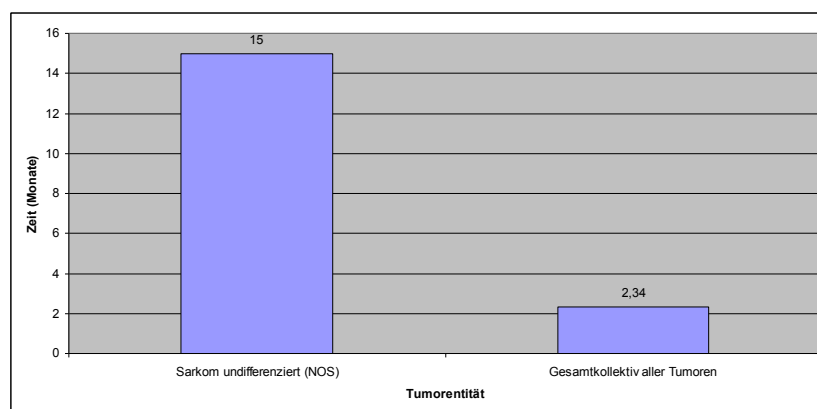
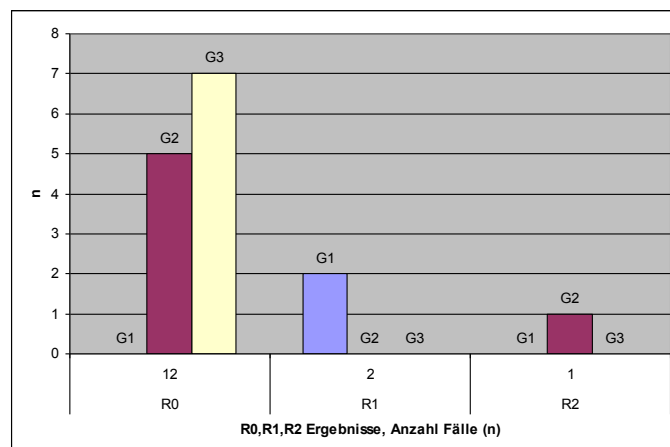


Abbildung 91 R-Status und Differenzierungsgrad, Sarkom undifferenziert (NOS)



9.2 Operative Verfahren

11 Patienten (73,3%) wurden einer Resektion unterzogen, in 2 Fällen (13%) wurde eine Extirpation durchgeführt. Es gab eine weite Resektion und eine Nachresektion mit plastischer Deckung.

9.3 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

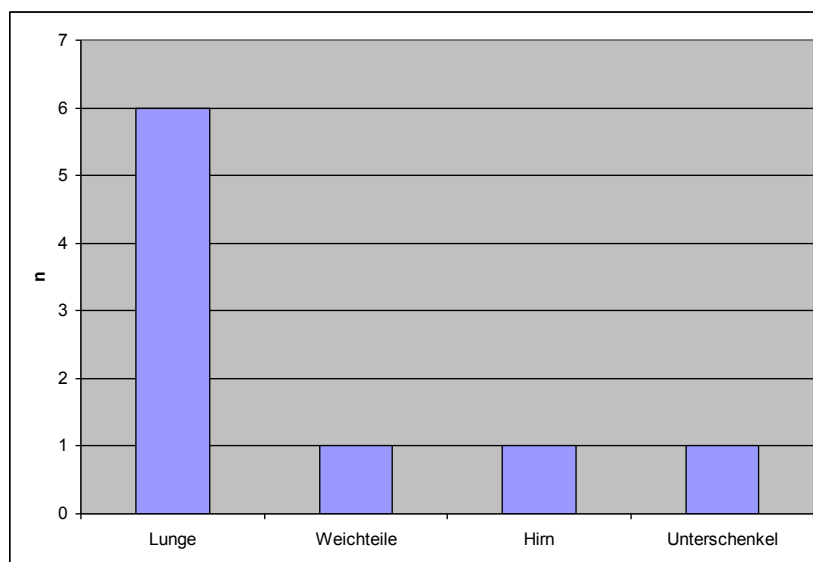
14 Patienten (93,3%) erhielten Chemo-, Strahlentherapie oder Hyperthermie. Ein Patient bekam keine Therapie. 5 Patienten (33,3%) erhielten nur Strahlentherapie, jeweils 4 Patienten (jeweils 26,6%) erhielten Strahlen- und Chemothe- rapie bzw. Strahlen-, Chemotherapie und Hyperthermie. Ein Patient (6,6%) be- kam Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie.

9.4 Postoperative Komplikationen

Bei 5 Patienten (33,3%) wurden postoperativ Komplikationen beobachtet. Bei 2 Patienten (13,3%) wurde nachoperiert, bei initialen R1-Rändern, resultierend aus vorangegangenen Operationen. Es gab eine Wundheilungsstörung, einen superinfizierten Tumor, eine Nekrose und es bildete sich ein Serom.

Präoperativ hatten 3 Patienten (20%) Metastasen, postoperativ entwickelten zusätzlich 5 Patienten Metastasen (33,3%), bei einem Patienten bildete sich postoperativ die Metastase zurück. Ein präoperativ Metastasen-freier Patient entwickelte sowohl Metastasen als auch weitere Tumore. Bei einem weiteren Patienten metastasierte der Tumor postoperativ in die Lunge, dann in das Ge- hirn. Die Absiedlung fand bevorzugt in die Lunge statt. (Abbildung 92)

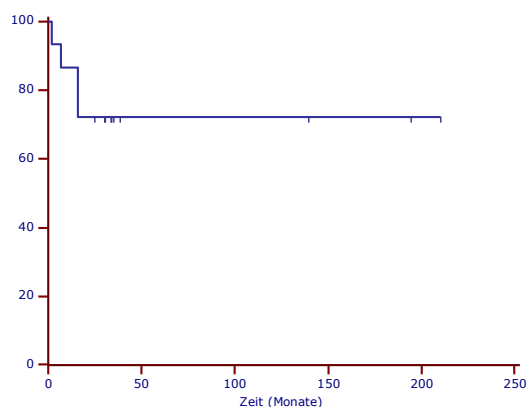
Abbildung 92 Absiedlung Metastasen Sarkom undifferenziert (NOS)



9.5 Analyse der Überlebenszeit

Die Patienten wurden zwischen 3 und 90 Monaten untersucht (Durchschnitt 49,2 Monate, median 52,0 Monate). Die tumorabhängige Gesamtüberlebenszeit betrug nach 5 Jahren 73,3% und ist Abbildung 93 dargestellt. Innerhalb 30 Tagen nach der Operation verstarb kein Patient.

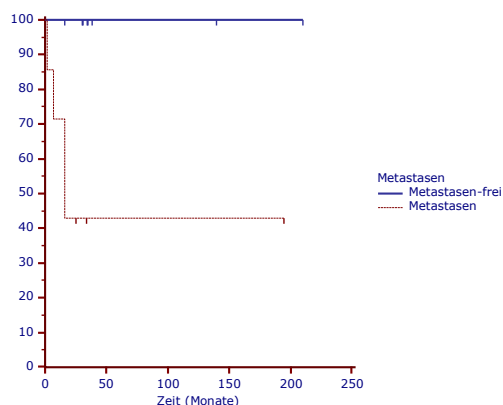
Abbildung 93 Gesamtüberlebenszeit, Sarkom undifferenziert (NOS).



In Abhängigkeit von der **Tumorgroße (TG)** betrug die Überlebenszeit 75% für Patienten mit einer Tumorgroße von $>$ oder $=$ 5 cm. Die Patienten mit kleineren Tumoren wiesen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 66,6% auf. Der Unterschied erwies sich als nicht signifikant, $p=0,7625$, logrank.

Die **Metastasierung** stellte sich als signifikant für die Überlebenszeit dar: 42,9% Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Metastasen, gegenüber 100% bei Patienten ohne Metastasen.

Abbildung 94 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Metastasierung. NOS. $p=0,0182$

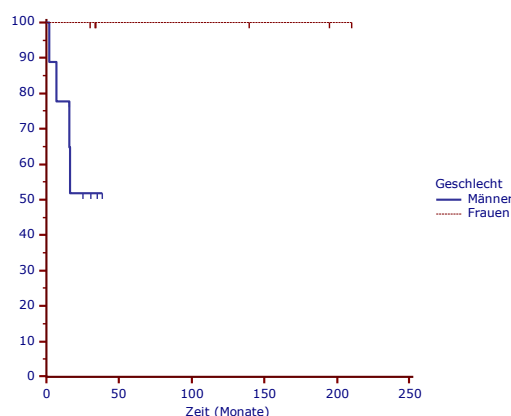


In Abhängigkeit vom **Lokalrezidiv (LR)** betrug die 5-JGÜR für die Gruppe mit LR 30% und ohne LR 69,3%. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant. ($p=0,5535$, logrank). Der **Differenzierungsgrad (G)** hatte Einfluss auf das Überleben: an G2-Tumore erkrankte Patienten wiesen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 87,5% auf, gegenüber G3-Tumoren mit 57,1%. ($p=0,1783$, logrank). In Abhängigkeit vom **R-Status** betrug die 5-JGÜR bei Patienten mit R0-Resektionen 75% gegenüber 100% bei R1-Resektionen und 0% bei R2-Resektionen. Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch als statistisch nicht signifikant. ($p=0,3698$, logrank).

In Abhängigkeit von **adjuvanter Therapie** wurde kein statistisch signifikantes Ergebnis in der Anwendung von Strahlen-, Chemotherapie und Chemo- und Hyperthermie festgestellt: Strahlentherapie ($p=0,1470$, logrank mit einer Überlebensrate von 50% ohne Radiotherapie und 81,8% mit Strahlentherapie); Chemotherapie ($p=0,6340$, logrank mit einer Überlebensrate von 77,7% ohne Chemotherapie und 66,7% mit Chemotherapie); Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie ($p=0,3889$ logrank mit einer Überlebensrate von 69,2% ohne Therapie und 100% mit Therapie).

Statistisch nicht signifikant war das **Alter** der Patienten zum Zeitpunkt der Operation. Die Patienten wurden fünf Altersgruppen zugeteilt. (Abbildung 88) Die 5-JGÜR betrug 100% in der Altersgruppe 4 und 0% in der Altersgruppe 2. Die Gruppen 1, 3 und 5 erzielten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 75%, 80% und 50%. ($p=0,4060$, logrank). Die Gesamtprognose der Patienten korrelierte signifikant mit dem **Geschlecht**. Die 5-JGÜR lag für Frauen bei 100%, bei Männern betrug sie 55,6%.

Abbildung 95 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht. NOS. $p=0,0587$



10 Diskussion

10.1 Präoperative Diagnostik und Therapie

Weichgewebssarkome gehören zu einer seltenen Gruppe von Erkrankungen im Erwachsenenalter und machen 1%-2% aller diagnostizierten malignen Neoplasien aus. Jährlich werden in Deutschland ca. 2.200 neue Fälle befundet, in Großbritannien ca. 1.800 und in den U.S.A. ca. 8.300.¹⁰² Durch das Zustandekommen der ESHO RHT-95, EORTC 62961 Studie zur Therapieoptimierungsprüfung von Weichteilsarkomen wurden 350 Patienten im Zeitraum 1997 bis 2006 untersucht. Einige dieser Patientenfälle sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit, welche retrospektiv potentiell signifikante prognostische Parameter bei operativer Resektion von Weichteilsarkomen in 145 Fällen untersuchen soll.

Der Erhebungszeitraum beträgt 20 Jahre mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten (min.1, max. 287). Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand einer einheitlichen Tabelle.

Die Erkrankung am Weichgewebssarkom kann in jedem Alter auftreten, jedoch wird sie in der Literatur häufig ab der fünften Lebensdekade festgestellt.^{18, 28, 50, 63, 86, 100} In der vorliegenden Untersuchung konnte ein Häufigkeitsgipfel in der sechsten Lebensdekade festgestellt werden, wobei Männer etwas häufiger betroffen waren als Frauen. Diese letzte Beobachtung korreliert mit Angaben in mehreren Studien.^{30, 31, 100}

Topografisch gesehen, sind Weichgewebssarkome beinahe ausschließlich in der Volumenverteilung der Weichgewebe des menschlichen Organismus zu finden, wobei Extremitäten (zu ca. 45%) und Körperstamm (zu ca. 10%) zu den bevorzugten Prädispositionsstellen zählen.^{12, 24, 30, 38, 50, 70} In der vorliegenden Arbeit treffen diese Beobachtungen zu, die untere Extremität stellt mit 71% die bevorzugte Lokalisation der operierten Tumoren dar, gefolgt von der oberen Extremität, mit 18%.

Immunhistochemisch werden mehr als 50 Subgruppen unterschieden^{31, 33, 100}, wobei das Liposarkom mit einem Anteil von ca. 20% bis 27% aller diagnostizierten Weichgewebstumoren, am häufigsten auftritt.^{7, 24, 50, 59, 100} Am häufigsten in dieser Arbeit waren vertreten: Die Gruppe der MFH und der NOS mit zusammen 33,8%, das Synovialsarkom mit 22,1%, das Liposarkom mit 14,5%, das Leiomyosarkom mit 12,4%. Die Analyse der Entitäten ergab eine Präferenz in der Altersgruppe der Patienten: Das MFH, NOS und das Leiomyosarkom dominierten im 50 bis 60 Lebensjahr der Patienten, die Lipo- und Synovialsarkome traten vermehrt zwischen dem 40 und 50 Lebensjahr auf. Diese Befunde entsprechen den Angaben anderer Autoren.^{13, 28, 50, 58, 63, 70, 78, 86} Bezüglich der geschlechtsspezifischen Häufigkeitsverteilung lässt sich allgemein bei Weichgewebssarkomen keine eindeutige Präferenz feststellen, wobei in Studien ein geringfügiges Überwiegen des männlichen Geschlechtes konstatiert wird.^{7, 31, 32, 50, 70, 80} Das geringfügige Überwiegen im Häufigkeitsvorkommen bei Männern wurde in der vorliegenden Arbeit, im Verhältnis von 1,1:1 bestätigt.

Das histopathologische Grading, die Tumorgroße, die Lokalisation der Tumoren und die Metastasierung sind aussagekräftige prognostische Faktoren in der multivariaten Analyse.^{15, 28, 57, 94, 103, 113} Das histopathologische Grading ist ein wichtiger prognostisch relevanter Faktor, in der Literatur wird nach dem dreistufigem

Graduierungsschema von Coindre und Trojani¹² unterteilt. Dabei sind die G3 Tumore am häufigsten (36%-58%) vertreten.^{13, 50, 74, 75, 81, 88} In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls die Mehrzahl der an G3-Tumoren erkrankten Patienten festgestellt (47,3%). Hinsichtlich der Tumorgröße, wird in der Literatur mit Angaben von 53%-77% beschrieben, dass zum Zeitpunkt der Behandlung die Weichgewebssarkome eine Größe von größer oder gleich 5 cm aufweisen.^{13, 74, 80} Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung korrelieren mit den Angaben im Schrifttum, 71,2% der Tumore wiesen eine Größe von mindestens 5 cm auf. Die Ursachen hierfür könnten in Zusammenhang gebracht werden mit der Seltenheit des Krankheitsbildes aber auch mit dem raschen, oft schmerzfreien Wachstum einiger Sarkomentitäten. Die ermittelte durchschnittliche Zeitspanne von durchschnittlich 2,3 Monaten, vom Auftreten der Beschwerden bis zur Durchführung der Anamnese, könnte diese Vermutung untermauern. In zahlreichen Publikationen wird die charakteristische Lokalisationspräferenz der Sarkome diskutiert und dokumentiert.^{7, 36, 38, 50, 58, 80} In der vorliegenden Arbeit wurden spezifisch in der Tumororthopädie Sarkome operiert, welche in den Extremitäten lokalisiert waren. Die prozentuale Zuweisung hinsichtlich der Sarkomentität in Abhängigkeit von der Lokalisation ist vergleichbar mit den Angaben in der Literatur: Am häufigsten wurden das MFH operiert (22,7%), das Synovialsarkom (20,7%) und das Liposarkom (14,9%). Die präoperative Metastasierung betrug 20,8%, eine synchrone Metastasierung wurde in 2,9% der Fälle festgestellt. In der Literatur variieren die Angaben hinsichtlich der synchronen Metastasierung zwischen 4% und 38%.^{24, 75} Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen ca. 30% der Patienten Stadium I auf (UICC 2003), andere 30% weisen Stadium II auf, weitere 20% teilen sich jeweils auf Stadium III und IV auf.^{100, 101} Zum Zeitpunkt der Behandlung entsprach die Mehrzahl der Tumoren in der vorliegenden Untersuchung dem Stadium III, mit 58,3%. Es folgten Stadium IV mit 17,3%, Stadium II mit 15,3% und Stadium I mit 8,7%.

10.2 Chirurgische Therapie

Die operative Therapie steht im Mittelpunkt der kurativen Behandlung der Weichgewebssarkome. Die Behandlungsstrategie richtet sich nach dem biologischen Verhalten des Sarkoms sowie nach dem jeweiligen Stadium und nach der Lokalisation. Bis auf die Ausnahmefälle, in denen der Tumor oberflächlich gelegen ist und gleichzeitig eine geringe Größe aufweist, so dass eine weite Resektion ohne Funktionsstörungen erfolgen kann, ist im Vorfeld einer lokalen operativen Therapie, die histologische Untersuchung unabdingbar.^{17, 50, 63, 89, 100} Allgemeines Ziel der chirurgischen Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors, ohne mikroskopische oder makroskopische Tumorresiduen (R0-Resektion). Die geforderte Gewebe-Manschette im Gesunden als Sicherheitsabstand ist auf die Besonderheit der Weichgewebstumoren zurückzuführen, wonach Tumorsatelliten, Kapsel-Reste, reaktive Zonen oder Tumor-Reste außerhalb der Pseudokapsel gebildet werden beziehungsweise in der unmittelbaren Nähe der Kapsel zu finden sind.^{17, 21, 80, 88, 93, 95} In der vorliegenden Untersuchung dominierte die weite Resektion (73,4%). Dieses Verfahren gilt als Operationstechnik der Wahl und wird heute am häufigsten angewandt. Die eigenen Ergebnisse liegen geringfügig über den Angaben in der Literatur.^{13, 17, 24, 30, 74, 99} Diese Tatsache beruht unter anderem darauf, dass in den meisten Fällen die Lokalisation der

Tumoren eine weite Excision zugelassen hat, obwohl im Durchschnitt die Tumoren in etwa 9 cm groß waren. Somit wurden kaum benachbarte Organe infiltriert und infolge dessen, keine erweiterte Resektion durchgeführt, wie es bei retroperitoneal gelegenen Tumoren oftmals nötig ist.⁹¹ Die Qualität des chirurgischen Eingriffs lässt sich in der vorliegenden Arbeit anhand der R0-Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern in 63,3% der Fälle darlegen. Vergleichbare Studien weisen eine ähnliche Quote auf: 63%⁶⁰, 68,5%²⁴. Desweiteren wurden in der Anzahl vergleichbar schlechtere Ergebnisse erzielt: Mikroskopisch positive Randbefunde (R1) in 23% der Fälle. Anhand dieser Fälle erklärt sich von selbst die eminente Bedeutung der Lokalisation der Sarkome, denn die häufig ausgedehnten Tumoren lassen eine Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern kaum zu, wenn sie sich in der Nachbarschaft zu lebenswichtigen Organen befinden. Am Stamm oder im Retroperitoneum ausgebreitete Tumoren werden nicht von echten, von Faszien begrenzten Kompartimente umschlossen. Somit ist die angestrebte Tumorsektion mit einem Sicherheitsabstand eingeschränkt.⁹¹ In 13,7% der Fälle lag eine R2-Resektion vor. Im Schrifttum wird bezüglich der Resektionsqualität die Bedeutung des oben beschriebenen Sicherheitsabstandes bei der Resektion diskutiert: Die 2- bis 3 cm Sicherheitsabstand sind heute nicht mehr notwendig, denn der diskutierte erforderliche Abstand scheint von der jeweiligen Gewebebeschaffenheit des an den Tumor angrenzenden Gewebes abhängig zu sein.^{16, 100} Wichtig ist diesbezüglich die Histopathologie, es werden tumorfreie Ränder angestrebt.¹⁰⁰ In der vorliegenden Arbeit betrugen die Ränder bei der R0-Resektion im Durchschnitt 23,5 mm, median 1,0 mm. Die **Operationstechnik** nimmt direkten Einfluss auf die Tumorfreiheit der Resektionsränder, hier erwiesen sich die Amputation, die weite Resektion und die einfache Tumorsektion als die Operationsverfahren, die mit der höchsten R0-Resektionsquote einhergingen: 83%; 66%; 50%. Noch vor 20 Jahren stellte die Amputation ein häufiges Verfahren in der Therapie von Weichteiltumoren der Extremitäten dar, die Amputationsrate lag bei 40 bis 50%.⁷⁶ Heutzutage ist die Amputation dann indiziert, wenn jegliche rekonstruktive, präoperative und multimodale Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden und trotzdem keine freien Resektionsränder erzielt werden konnten.⁸⁹ Die Amputation hat unumstritten die niedrigste Lokalrezidivrate aller Verfahren. Rosenberg⁸⁵ zeigte, dass ein Überlebensvorteil der Patienten mit Amputation nicht dargestellt werden kann, gegenüber der Patienten welche mit Tumorexcision und Strahlentherapie therapiert wurden. Dies begründete in den folgenden Jahren den Trend zum Erhalt von Funktion und Extremität.⁹⁶ Im eigenem Patientengut lag die Amputationsrate bei 4,3%. Es müssen immer **rekonstruktive Maßnahmen** in die therapeutischen Überlegungen miteinbezogen werden. Voraussetzungen für eine Extremitäten-erhaltende Operation infolge einer durchgeführten Tumorsektion sind die unbeeinträchtigte Nerven-, Blut- und Muskelfunktionsversorgung sowie eine suffiziente Weichteildeckung.¹⁷ Es wurde in 2,9% der Fälle eine Hauttransplantation durchgeführt. Im postoperativen Verlauf wurde in 28% der Fälle mindestens eine **Komplikation** festgestellt, es dominierten Wundheilungsstörungen und es kam vereinzelt zu Infektionen.

Neoadjuvante und adjuvante Therapiemodalitäten als Komponenten der multimodalen Behandlung

Wie P.-U. Tunn et al. schlussfolgern¹⁰⁰, sollte die neoadjuvante Therapie immer dann in das Therapiekonzept einbezogen werden, sobald Sarkome im fortgeschrittenem Stadium vorliegen. In der Vergangenheit wurden klinisch gesondert unterschiedlichste Therapiekonzepte für die Behandlung der Weichgewebssarkome der Extremitäten und für die Behandlung der Weichgewebssarkome mit retroperitonealer oder am Stamm gelegener Lokalisation, nach deren Anwendung durchgeführt und ausgewertet. Die Strahlentherapie^{10, 71, 82, 87, 111}, die isolierte Extremitätenperfusion (ILP, „isolated limb perfusion“)^{29, 55} und die systemische Chemotherapie mit oder ohne regionaler Tiefenhyperthermie (RHT) für die Lokalisation an den Extremitäten.³⁹ Strahlentherapie für die retroperitoneal und am Stamm lokalisierten Weichgewebssarkome.^{43, 98} Die Autoren¹⁰⁰ führen an, dass die gewonnenen Erkenntnisse aus den Phase-II-Studien nicht geeignet sind, daraus allgemeingültige Therapiekonzepte zu erstellen.^{14, 54, 79} In der Literatur zeigt die neoadjuvante Therapie keine signifikanten Vorteile in der Überlebenszeit der Patienten.¹⁰⁰ In der vorliegenden Arbeit war die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate für die Patientengruppe mit adjuvanter Therapie mit 68,1% vs. 56,5% besser als für die Gruppe, die keine adjuvante Therapie erhielt. Die präoperativ angewandte Strahlentherapie wirkte sich geringfügig vorteilhaft auf die 5-JGÜR dieser Patienten aus, gegenüber den Patienten ohne Strahlentherapie: 66,4% vs. 64,3%. Die Anwendung von Chemo- und Hyperthermie zeigte eine 5-JGÜR von 74,3% gegenüber 63,5% bei Patienten ohne Behandlung.

Außer bei der Therapie von hoch malignen Weichgewebssarkomen im Stadium IV, gibt es wenig Anhaltspunkte, um die **systemische Chemotherapie** als vorteilhaft in der Behandlung bestimmter Tumorentitäten darzustellen.^{18, 19, 54, 100} Die Anwendung von systemischer Chemotherapie in Kombination mit regionaler Hyperthermie (RHT) erwies eine höhere 5-JGÜR von 74,3% gegenüber den Patienten ohne diese Behandlung (63,5%). Diese Ergebnisse werden ebenfalls von Issels et. al (EORTC 62961/ESHO-RHT 95-study) demonstriert.

Das Lokalrezidiv stellt neben der Tumorgröße, dem Differenzierungsgrad, der Tumorlokalisation und dem Metastasierungsstatus einen weiteren wichtigen prognostischen Faktor dar. 65% der Rezidive bilden sich in den ersten 2 Jahren postoperativ, während 90% bis 4 Jahren auftreten.^{18, 100} R1-Resektionen begünstigen die Entstehung von Rezidiven mehr, im Vergleich zu R0-Resektionen. Obwohl R1-Resektionen vermehrt mit neoadjuvanter Therapie einhergehen, entstehen vermehrt Rezidive bei gleichzeitiger Verschlechterung der Prognose.²⁸ Im vorliegenden Patientenkollektiv entwickelten 15,1% der Patienten ein Lokalrezidiv, welches in median 11,7 Monaten postoperativ diagnostiziert wurde. Eine R0-Resektion wurde in 47,6% der Fälle erzielt, davon waren 70% der Patienten bereits voroperiert. Die R1-Resektion erfolgte in 28,6 % der Fälle, davon hatten 16,7% der Patienten eine Voroperation. Die R2-Resektion erfolgte in 23,8% der Fälle, 40% der Patienten waren initial voroperiert. Im vorliegenden Patientengut erfolgte postoperativ, konträr der Beobachtungen in der Literatur, eine deutlich höhere Rezidivrate, bei vorangegangener R0-Resektion. Dieses Ergebnis korre-

lierte mit der auffällig hohen Anzahl an Voroperationen, welche das Kollektiv bereits vorwies. Desweiteren wurde beobachtet, dass in 42,3% der Fälle erneut ein Rezidiv entstand, welches zu 66,7% aus einer bereits voroperierten R0-Resektion entstand. Ein erneutes Rezidiv infolge einer R2-Resektion entstand in 33,4% der Fälle. Die Überlebenszeit wurde durch die Entstehung von Lokalrezidiven signifikant ($p=0,0002$) beeinflusst, die mediane Überlebenszeit lag bei 32,9 Monaten. In den 5 im Krankengut prädominierenden Tumorentitäten-Gruppen erwies sich die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Entstehung eines Lokalrezidives beim Synovialsarkom und beim Leiomyosarkom als statistisch signifikant. ($p=0,0412$ und $p=0,0100$). In der Gruppe des MFH ergab die 5-JGÜR 80% bei Patienten ohne Lokalrezidiv in Vergleich zu 70,8% bei Patienten mit Lokalrezidiv. Umgekehrt verhielt sich das Ergebnis beim NOS, hier betrug die 5-JGÜR 100% bei Patienten mit Rezidiv, bei Patienten ohne Rezidiv waren es 69,3%. Beim Liposarkom hatten beide Patientengruppen eine 50%-ige 5-JGÜR.

Die Metastasierung beeinflusst maßgeblich das Therapiekonzept in der Behandlung der Weichgewebssarkome: Bei Diagnose der präoperativen Fernmetastasierung wird im Vorfeld einer Operation zur Probeentnahme oder zur Excision des Tumors, unter Umständen, eine neoadjuvante Komponente in der Therapieabfolge durchgeführt.¹⁰⁰ In der Literatur liegt die postoperative Metastasierungsrate zwischen 18% und 45%.^{13, 32, 58, 80} In der vorliegenden Untersuchung wurden bei 33,8% der Patienten Metastasen diagnostiziert. Postoperativ erfolgte die Diagnose in median 7,0 Monaten. Die Angaben in der Literatur korrelieren mit diesem Ergebnis, wonach die Metastasen bevorzugt innerhalb von 2 Jahren postoperativ auftreten.²¹ Präoperativ hatten bereits 20,8% der Patienten Metastasen. Aufgrund der ermittelten Kaplan-Meier-Schätzung waren die Patientengruppen mit prä- oder post-operativer Metastasierung gleichermaßen stark signifikant ($p<0,0001$) betroffen von einer hohen Mortalitätsrate. (Abbildung 47) Demnach betrug die mediane Überlebenszeit 27,4 Monate bzw. 27,8 Monate. Die 5-JGÜR betrug 90% in der Gruppe der Metastasen-freien Patienten vs. 38,3% bei Patienten mit postoperativ entwickelten Metastasen und 44% bei Patienten mit präoperativen Metastasen. Der geringfügig vorteilhaftere positive Wert in der Patientengruppe mit präoperativ diagnostizierten Metastasen lässt darauf schließen, dass möglicherweise die neoadjuvante Therapie einen Vorteil in der Therapie bewirkt hat. Dies kann aber anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden.

Das bevorzugte hämatogene Metastasenorgan ist die Lunge, wobei sich im Schrifttum Angaben finden, wonach die **Absiedlung** zwischen 60%- und 80% dort stattfindet.^{58, 76} Im bestehenden Patientenkollektiv fand die Absiedlung in der Lunge zu 70% statt, gefolgt von Lymphknoten (10,6%) und Knochen (8,5%). In 19,1% der Fälle gab es multiple Lokalisationen. Desweiteren gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der **Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumormalignität** ($p=0,0111$)(Abbildung 44).

Für Patienten mit einem hoch malignen Tumor (G3) wurde in der Kaplan-Meier-Analyse eine 5-Jahres-Metastasenfreie Überlebensrate von 54,1% errechnet, für G2-Tumore stieg sie auf 74,1%. Die 84,2%-Überlebensrate bei G1-Tumoren liegt über den in der Literatur angegebenen Werte von 63%⁸⁰ oder 47%¹³ in der 5-JGÜR bei hoch malignen Tumoren. Die Tendenz zur Metastasenbildung bei be-

stimmten Tumorentitäten^{13, 57, 80} kann anhand der ermittelten Ergebnissen nur teilweise bestätigt werden: Das Synovialsarkom und das NOS zeigten Tendenz zur Metastasenbildung, zu 43% und 33,3%. Dies entspricht in etwa den Angaben in der Literatur.^{13, 80} Das Liposarkom bestätigte ebenfalls die Erwartungen und bildete in 5% der Fälle Metastasen; hingegen zeigten sich das MFH und das Leiomyosarkom gleichermaßen metastasenfreudig (ca. 28%).

Die Gesamtüberlebenszeit wird allgemein für die am Weichgewebssarkom erkrankten Patienten als ungünstig angesehen. Die 5-Jahres-Überlebensraten variieren zwischen 36% und 77%.^{58, 60, 75, 81, 91, 99} Das eigene Ergebnis zur 5-JGÜR mit 66,2% liegt im Bereich des genannten Intervalls. Im Vergleich der Fünfjahresüberlebensrate in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp, hat sich dieser Faktor als prognostischer Faktor erwiesen.^{13, 75, 80} In der vorliegenden Untersuchung konnte ein günstigerer Überlebensverlauf für Patienten mit Synovialsarkom (75,6%), NOS (73,3%) und MFH (72,4%) ermittelt werden. Das Liposarkom und das Leiomyosarkom wiesen die niedrigste Überlebenszeit auf (42,1% und 64,3%). Diese Ergebnisse entsprechen nur teilweise in etwa den Daten aus oben zitierten Studien. Somit liegt in der Literatur die 5-JGÜR für das Liposarkom zwischen 78,9% und 100%, für das MFH und das Leiomyosarkom liegt die 5-JGÜR zwischen 50,5% und 70% bzw. zwischen 71% und 78%. Diese Ergebnisse entsprechen in etwa unserer Auswertung. Das Überleben der Patienten mit Weichgewebssarkomen ist, wie bereits dargestellt, mit zahlreichen tumorabhängigen und therapieabhängigen Faktoren in Verbindung zu bringen. Zusätzlich haben patientenabhängige Prognosefaktoren Einfluss auf die Überlebenszeit. Der Therapieverlauf des vorhandenen Krankenguts wurde auch unter Berücksichtigung dieser Aspekte analysiert.

Zu den patientenabhängigen Faktoren zählen **Geschlecht** und Alter der Patienten. Eine signifikante Beziehung zur Überlebensrate wird in der Literatur nur selten beschrieben.^{13, 24, 31} Dabei weisen Frauen eine etwas bessere Prognose gegenüber Männern auf. Diese Beobachtung korreliert mit den hier erworbenen Ergebnissen, die 5-JGÜR ergab bei Frauen 71,2% vs. 61,7% bei Männern. Das **Alter** der Patienten beziehungsweise die Alterskategorien stellen sich in manchen Studien als zu berücksichtigender Faktor in der Überlebensanalyse dar.^{13, 30, 80} Die eigenen Ergebnisse stellen das Patientenalter nicht als Prognosefaktor in den Vordergrund.

11 Zusammenfassung

In die Auswertung gingen 145 Patienten mit Weichteilsarkomen ein, die im Zeitraum 1980-2005 an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians- Universität München operativ versorgt wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten bei der Operation betrug 48,0 Jahre (11-87 Jahre), davon waren 69 Frauen und 76 davon Männer. Dokumentiert wurde retrospektiv Lokalisation und Ausdehnung, Klinik, angewandtes operatives und adjuvantes Verfahren, Metastasierungsstatus, Komplikationen, Rezidive und die sich in einer aktuellen Analyse ergebenden Überlebenszeit.

Als häufigste Tumoren fanden sich ein MFH in 33 Fällen, ein Synovialsarkom in 30, ein Liposarkom in 21, ein Leiomyosarkom in 18 und ein undifferenziertes Sarkom (NOS) in 16 Fällen. 14 Patienten hatten Voroperationen. In der definitiven Operation gelang eine vollständige Resektion (R0) in 63%, eine Resektion mit mikroskopisch positivem Randbefund (R1) in 24% und eine Resektion oder auch nur Biopsie mit makroskopischem Tumorrest in 13% der Fälle. Die Nachuntersuchung fand zwischen 1 und 287 Monaten nach dem Eingriff statt. (Durchschnitt 54 Monate). Lokalrezidive traten in 14% der Fälle auf. Die Mediane Überlebenszeit betrug 69 Monate. Die Überlebenszeit zwischen den einzelnen Subgruppen unterschied sich dabei sowohl hinsichtlich des Gradings wie auch des R-Status. Interessant war die Beobachtung eines medianen Überlebens von 42 Monaten für jene Patienten ohne zusätzliche Chemotherapie/Hyperthermie versus 77 Monaten mit beiden Verfahren.

Die hier gewonnenen Ergebnisse bestätigen die aus anderen Untersuchungen bekannten Risikofaktoren. Sie zeigen die Notwendigkeit einer R0-Resektion bestätigen aber auch dass prinzipiell eine Kompartimentresektion nicht notwendig ist. Durch die Kombination aus Hyperthermie und Chemotherapie konnten deutlich bessere Überlebenszeiten erzielt werden.

12 Literaturverzeichnis

1. Arbogast S (2004) Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. In: München T (ed) Mikroskopische Befundung von Weichgewebstumoren. LMU München, Tumorzentrum München, München, pp 19-27
2. Arya S, Nagarkatti DG, Dudhat SB, Nadkarni KS, Joshi MS, Shinde SR (2000) Soft tissue sarcomas: Ultrasonographic evaluation of local recurrences. *Clinical Radiology* 55: 193-197
3. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DC, van der Graaf WT, Vaalburg W, Hoekstra HJ (2004) The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract). *Cancer Treatment Reviews*, pp 83-101
4. Baur A, Wörtler L, Helmberger T, Dresel S, Reiser M (2004) Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. In: München T (ed) Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren. LMU München, Tumorzentrum München, München, pp 4-7
5. Biemer E, Kovacs L (2004) Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. In: München T (ed) Operative Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren; Plastisch-chirurgische Rekonstruktionsmöglichkeiten. LMU München, Tumorzentrum München, München, pp 41-42
6. Billingsley K, Burt M, Jara E (1999) Pulmonary metastasis from soft tissue sarcoma-analysis of patterns of disease and postmetastasis survival *Ann Surg*: 229:602
7. Brennan MF (1993) [Surgical therapy and prognosis of soft tissue sarcoma]. *Chirurg* 64: 449-454
8. Bunin GR (2004) Nongenetic causes of childhood cancers: evidence from international variation, time trends, and risk factor studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 199: 91-103
9. Carsten E, Kampe, Gerald Rosen, Frederick Eilber, Jeffrey Eckardt, Susan Lowenbraun, Jane Foster, Charles Forscher, Michael Selch (1993) Synovial sarcoma. A study of intensive chemotherapy in 14 patients with localized disease. *Cancer* 72: 2161-2169
10. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC (1996) Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 61: 90-99
11. Chibon F, Aurias A (2007) Molecular biology of soft tissue sarcoma. *Oncologie* 9: 88-96
12. Coindre JM, Trojani M, Contesso G (1986) Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcomas. *Cancer* 58: 306-309
13. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, Mandard AM, Vilain MO, Jacquemier J, Duplay H, Sastre X, Barlier C, Henry-Amar M, Mace-Lesech J, Contesso G (1996) Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 14: 869-877

14. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, Rosenberg AL, Rosenthal DI, Miryousefi F, Ancukiewicz M, Harmon DC (2003) Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 1117-1127
15. Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Yoon SS, Springfield DS, Raskin KA, Harmon DC, Kirsch DG, Mankin HJ, Rosenberg AE, Nielsen GP, Suit HD (2007) Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 1460-1469
16. Dickinson IC, Whitwell DJ, Battistuta D, Thompson B, Strobel N, Duggal A, Steadman P (2006) Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. *ANZ J Surg* 76: 104-109
17. Dürr HR, Jansson V (2004) Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. In: München T (ed) *Operative Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren; Resektionsverfahren und operationstechnische Gesichtspunkte*. LMU München, Tumorzentrum München, München, pp 37-41
18. Eilber FC, Brennan MF, Riedel E, Alektiar KM, Antonescu CR, Singer S (2005) Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 12: 228-236
19. Eilber FC, Tap WD, Nelson SD, Eckardt JJ, Eilber FR (2006) Advances in chemotherapy for patients with extremity soft tissue sarcoma. *Orthop Clin North Am* 37: 15-22
20. Emanuela Palmerini, Eric L. Staals, Marco Alberghini, Licciana Zanella, Cristina Ferrari, Maria Serena Benassi, Piero Picci, Mario Mercuri, Gaetano Bacci, Sefano Ferrari (2009) Synovial sarcoma. *Cancer* 115: 2988-2998
21. Enzinger F, Weiss, SW (1995) *Soft Tissue Tumors*. St Louis
22. Evans HL, Baer SC (1993) Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic and prognostic study of 26 cases. *Semin Diagn Pathol* 10: 286-291
23. Fechner RE, Mills SE (1993) *Tumors of the Bones and Joints*. Armed Forces of Pathology Washington DC
24. Fischer A, Ludemann M, Schulte-Monting J, Finke J, Imdahl A, Farthmann EH (1997) [Therapy outcome of patients with soft-tissue sarcoma: retrospective analysis for identifying independent prognostic factors]. *Zentralbl Chir* 122: 901-908
25. Gonzalez-Campora R, Escudero AG, Martin JJR, Padron JRA, Vazquez AH, Ramirez FJV (2003) Myofibrosarcoma (low-grade myofibroblastic sarcoma) with intracytoplasmic hyaline (fibroma-like) inclusion bodies. *Ultrastructural Pathology* 27: 7-11
26. Gradinger R, Rechl H-P, Hofmann G (2004) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*
In: München T (ed) *Endoprothetik und Allografts*. LMU München, Tumorzentrum München, München, pp 42-44
27. Griffiths HJ, Thompson RC, Nitke SJ, Olson PN, Thielen KR, Amundson P (1997) Use of MRI in evaluating postoperative changes in patients with bone and soft tissue tumors. *Orthopedics* 20: 215-220
28. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Miceli R, Fiore M, Lo Vullo S, Bertulli R, Collini P, Lozza L, Olmi P, Rosai J (2005) Status of surgical margins and

- prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J Clin Oncol* 23: 96-104
29. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, Verhoef C, van Geel AN, Eggermont AM (2006) Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer* 106: 1776-1784
 30. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, Vilain MO, Mandard AM, Doussal VL, Leroux A, Jacquemier J, Duplay H, Sastre-Garau X, Costa J (1997) Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 15: 350-362
 31. Guillou L, Coindre JM, (1997) Prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Ann Pathol*: 375-377
 32. Gustafson P (1994) Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand Suppl* 259: 1-31
 33. Gustafson P, Akerman M, Alvegard TA, Coindre JM, Fletcher CD, Rydholm A, Willen H (2003) Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis-the SIN-system. *Eur J Cancer* 39: 1568-1576
 34. Guy L, Alexander L, Dina L (2008) Sarcoma Epidemiology and Etiology: Potential Environmental and Genetic Factors. *The Surgical clinics of North America* 88: 451-481
 35. Herrera GA, Turbat-Herrera EA (2008) Sarcoma and look-alikes: the important role of ultrastructural evaluation. *Ultrastruct Pathol* 32: 43-50
 36. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newman E, Woodruff JM, Casper ES, Leung D, Brennan MF (1997) Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 15: 2832-2839
 37. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF (1997) Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 4: 425-431
 38. Hoos A, Lewis JJ, Brennan MF (2000) Soft-tissue sarcomas - prognostic factors and multimodal therapy. *Chirurg* 71: 787-794
 39. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, Abdel-Rahman S, Daugaard S, Salat C, Wendtner CM, Vujaskovic Z, Wessalowski R, Jauch KW, Durr HR, Ploner F, Baur-Melnyk A, Mansmann U, Hiddemann W, Blay JY, Hohenberger P Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 11: 561-570
 40. Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner CM, Falk MH, Kurze V, Sauer H, Aydemir U, Hiddemann W (2001) Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *European Journal of Cancer* 37: 1599-1608

41. Issels RD (2004) Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. In: München T (ed) Sicherung der Diagnose von Weichgewebstumoren. LMU München, Tumorzentrum München, München, p 3
42. Issels RD, Lindner LH, Lutz L, Salat C, Sauer H (2004) Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. In: München T (ed) Chemotherapie. LMU München, Tumorzentrum München, München, pp 73-78
43. Issels RD (2006) High-risk soft tissue sarcoma: clinical trial and hyperthermia combined chemotherapy. *Int J Hyperthermia* 22: 235-239
44. Issels RD, Schlemmer M, Lindner LH (2006) The role of hyperthermia in combined treatment in the management of soft tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep* 8: 305-309
45. J D Pfeifer, D A Hill, M J O'sullivan, L P Dehner (2000) Diagnostic gold standard for soft tissue tumours: morphology or molecular genetics? *Histopathology* 37: 485-500
46. J. G. Guccion, F. M. Enzinger (1972) Malignant giant cell tumor of soft parts. <I>An analysis of 32 cases</I>. *Cancer* 29: 1518-1529
47. Jaschke W, Loose R, Claussen C (eds) (2001) Lehrbuch der Radiologie. Thieme Verlag, Stuttgart
48. Joel E. Tepper, Herman D. Suit (1985) Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 56: 475-479
49. Julie MW, Elizabeth M (2008) Classification and Pathology. *The Surgical clinics of North America* 88: 483-520
50. Junginger T, Kettelhack C, Schonfelder M, Saeger HD, Rieske H, Krummenauer F, Hermanek P (2001) [Therapeutic strategies in malignant soft tissue tumors. Results of the soft tissue tumor register study of the Surgical Oncology Working Group]. *Chirurg* 72: 138-148
51. Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 53: 457-481
52. Kinlen L (2004) Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene* 23: 6341-6348
53. Knapp EL, Kransdorf MJ, Letson GD (2005) Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 12: 22-26
54. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, Lucas DR, Harmon DC, Letson GD, Eisenberg B (2006) Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 24: 619-625
55. Lehnert T, Schwarzbach M, Willeke F, Treiber M, Hinz U, Wannenmacher MM, Herfarth C (2000) Intraoperative radiotherapy for primary and locally recurrent soft tissue sarcoma: morbidity and long-term prognosis. *Eur J Surg Oncol* 26 Suppl A: S21-24
56. Lemm D, Mugge LO, Mentzel T, Hoffen K (2009) Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 135: 653-665
57. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, Woodruff JM, Brennan MF (1997) Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 15: 646-652

58. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF (1998) Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 228: 355-365
59. Lewis JJ, Leung D, Espat J, Woodruff JM, Brennan MF (2000) Effect of Reresection in Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg* 231: 655-663
60. Lindner R, Bender, S, Zimmermann, T (2002) Prognosefaktoren bei Weichgewebssarkomen. *Med Welt* 53: 78-81
61. Lyle PL, Amato CM, Fitzpatrick JE, Robinson WA (2008) Gastrointestinal melanoma or clear cell sarcoma? Molecular evaluation of 7 cases previously diagnosed as malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 32: 858-866
62. Mader MT, Poulton TB, White RD (1997) Malignant tumors of the heart and great vessels: MR imaging appearance. *Radiographics* 17: 145-153
63. Mankin HJ, Hornicek FJ (2005) Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 12: 5-21
64. Massengill AD, Seeger LL, Eckardt JJ (1995) THE ROLE OF PLAIN RADIOGRAPHY, COMPUTED-TOMOGRAPHY, AND MAGNETIC-RESONANCE-IMAGING IN SARCOMA EVALUATION. *Hematology-Oncology Clinics of North America* 9: 571-604
65. Matthes G, Richter D, Ostermann PAW, Friemann J, Ekkernkamp A (2000) Der benigne tenosynoviale Riesenzelltumor im Bereich des oberen Sprunggelenks Seltene Differentialdiagnose eines Weichteiltumors am Fuß. *Der Unfallchirurg* 103: 479-481
66. Mazon J, Suit H (1987) Lymph nodes as sites of metastases from sarcoma of soft tissue *Cancer* 60: 1800-1808
67. Merlino G, Helman LJ (1999) Rhabdomyosarcoma - working out the pathways. *Oncogene* 18: 5340-5348
68. Mutschler W, Euler E (2004) Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. In: München T (ed) *Resektionsverfahren bei Rezidivtumoren*. LMU München, Tumorzentrum München, München, p 46
69. Nerlich A, Wurster K (2004) Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. In: München T (ed) *Mikroskopische Befundung von Knochentumoren*. LMU München, Tumorzentrum München, München, pp 15-18
70. Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q, le Cesne A, Keizer HJ, Blay JY, van Oosterom A, Radford JA, Svancarova L, Krzemienlecki K, Hermans C, van Glabbeke M, Oosterhuis JW, Verweij J (2000) Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 36: 61-67
71. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B (2002) Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial.[see comment]. *Lancet* 359: 2235-2241
72. Ostlere S, Graham R (2005) Imaging of soft tissue masses. *Imaging* 17: 268-284
73. Pearlstone DB, Pisters PWT, Bold RJ, Feig BW, Hunt KK, Yasko AW, Patel S, Pollack A, Benjamin RS, Pollock RE (1999) Patterns of recurrence in

- extremity liposarcoma - Implications for staging and follow-up. Wiley-Liss, pp 85-92
74. Peiper M, Zurakowski D, Zornig C (1995) [Local recurrence of soft tissue sarcoma of the extremities and trunk]. *Langenbecks Arch Chir* 380: 333-339
 75. Peiper M, Zurakowski D, Zornig C (1997) Survival in primary soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Langenbecks Arch Chir* 382: 203-208
 76. Peiper M, Hegewisch-Becker S, Langwieler TE, Bloechle C, Izbicki JR (1999) [Current diagnosis and therapy of soft tissue sarcomas in the adult]. *Schweiz Med Wochenschr* 129: 1545-1553
 77. Pio Zeppa, Maria Elena Errico, Lucio Palombini (1999) Epithelioid sarcoma: Report of two cases diagnosed by fine-needle aspiration biopsy with immunocytochemical correlation. *Diagnostic Cytopathology* 21: 405-408
 78. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF (1996) Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 14: 1679-1689
 79. Pisters PW, Patel SR, Prieto VG, Thall PF, Lewis VO, Feig BW, Hunt KK, Yasko AW, Lin PP, Jacobson MG, Burgess MA, Pollock RE, Zagars GK, Benjamin RS, Ballo MT (2004) Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 22: 3375-3380
 80. Pisters PWT, Leung DHY, Woodruff J, Shi WJ, Brennan MF (1996) Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *Journal of Clinical Oncology* 14: 1679-1689
 81. Pitcher ME, Ramanathan RC, Fish S, A'Hern R, Thomas JM (2000) Outcome of treatment for limb and limb girdle sarcomas at the Royal Marsden Hospital. *Eur J Surg Oncol* 26: 548-551
 82. Pollack A, Zagars GK, Goswitz MS, Pollock RA, Feig BW, Pisters PW (1998) Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 563-572
 83. Rechl H, Issels R (2004) Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. In: München T (ed) Probeexzision von Knochen- und Weichteiltumoren. LMU München, Tumorzentrum München, München, pp 8-11
 84. Röper B, Wilkowski R, Zimmermann FB (2004) Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. In: München T (ed) Strahlentherapie. LMU München, Tumorzentrum München, München
 85. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, DeMoss EV, Seipp C, Sindelar WF, Sugarbaker P, Wesley R (1982) The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 196: 305-315
 86. Rydholm A, Berg NO, Gullberg B, Thorngren KG, Persson BM (1984) Epidemiology of soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based study of the inter-relationships between

- clinical and morphologic variables. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 92: 363-374
87. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, Mankin H, Efird J (1993) Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 52: 223-230
 88. Sauer R, Schuchardt U, Hohenberger W, Wittekind C, Papadopoulos T, Grabenbauer GG, Fietkau R (1999) [Neoadjuvant radiochemotherapy in soft tissue sarcomas. Optimization of local functional tumor control]. *Strahlenther Onkol* 175: 259-266
 89. Schütte J, Issels RD (2004) Weichteilsarkome des Erwachsenen. September. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, pp 1-11
 90. Schütte J, Budach V, Hartmann JT, Issels RD, Reichardt P, Schlag PM (2006) Weichteilsarkome des Erwachsenen. DGHO, pp 1-19
 91. Siewert JR, Roder JD, Fink U (1993) [Surgical therapy of retroperitoneal soft tissue sarcomas]. *Chirurg* 64: 527-534
 92. Sordillo PP, Chapman R, Hajdu SI, Magill GB, Golbey RB (1981) LYMPHANGIOSARCOMA. *Cancer* 48: 1674-1679
 93. Stoeckle E, Italiano A, Stock N, Kind M, Kantor G, Coindre JM, Bui BN (2008) Surgical margins in soft tissue sarcoma. *Bulletin Du Cancer* 95: 1199-1204
 94. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF (2002) Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 235: 424-434
 95. Strander H, Turesson I, Cavallin-stahl E (2003) A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Soft Tissue Sarcomas. [Article]. *Acta Oncologica* 42: 516-531
 96. Taeger G, Ruchholtz S, Schutte J, Nast-Kolb D (2004) Diagnostics and treatment strategies for soft tissue sarcomas. *Unfallchirurg* 107: 601-615
 97. Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Higaki K, Yamamoto H, Kobayashi C, Izumi T, Tateishi N, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M (2007) Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts and PDGFB//PDGFRB mRNA expression in dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol* 20: 668-675
 98. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216
 99. Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, Gustafson P, Saeter G, Walloe A (2000) Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 36: 710-716
 100. Tunn P-U, Kettelhack C, Duerr HR (2009) Standardized Approach to the Treatment of Adult Soft Tissue Sarcoma of the Extremities. *Recent Results in Cancer Research*: 211-228

101. Tunn PU, Gebauer B, Fritzmann J, Hunerbein M, Schlag PM (2004) [Soft tissue sarcoma]. *Chirurg* 75: 1165-1173
102. Tunn PU, Kettelhack C, Durr HR (2009) Standardized approach to the treatment of adult soft tissue sarcoma of the extremities. *Recent Results Cancer Res* 179: 211-228
103. Ueda T, Yoshikawa H, Mori S, Araki N, Myoui A, Kuratsu S, Uchida A (1997) Influence of local recurrence on the prognosis of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* 79: 553-557
104. Varelaturan J, Enzinger FM (1982) CALCIFYING SYNOVIAL SARCOMA. *Cancer* 50: 345-352
105. Verdier E, Carvalho P, Young P, Musette P, Courville P, Joly P (2007) Lymphangiosarcoma treated with liposomal doxorubicin (Caelyx (R)). *Annales De Dermatologie Et De Venereologie* 134: 760-763
106. Weiss SW, Enzinger FM (1978) MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA - ANALYSIS OF 200 CASES. *Cancer* 41: 2250-2266
107. Weiss SW, Langloss JM, Enzinger FM (1983) Value of S-100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors. *Lab Invest* 49: 299-308
108. Weiss SW, Sobin LH (1994) *Histological Typing of Soft Tissue Sarcomas*, 2nd edn, Heidelberg
109. WHO I--GV (2009) ICD-10-GM Version 2009.
110. Windhager R, Hovy L, Prietzel T Weichteilsarkome.
111. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA (1998) Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16: 197-203
112. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS (2003) Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 56: 482-488
113. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS (2003) Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 97: 2544-2553
114. Zahm SH, Fraumeni JF, Jr. (1997) The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 24: 504-514

13 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Patientin mit großen Liposarkom G2 des linken Oberschenkels.	14
Abbildung 2 33-jähriger Patient mit einem pleomorphen Liposarkom (G3) des rechten Oberschenkels.	15
Abbildung 3 Synovialsarkom des Fusses bei einer 21-jährigen Patientin, Schmerzen im Fuß seit 2 Jahren: MRT des Fusses axial, Röntgen ap.....	16
Abbildung 4 Doppelultraschall Patient mit myxoiden aber undifferenzierten Weich-teilsarkom nahe der Superficialisgefäße der rechten Oberschenkeladduktorenloge.	16
Abbildung 5 FDG WB-PET-CT eines pleomorphen Sarkoms bei einem 21-jährigen Patienten.	17
Abbildung 6 Diagnostischer Algorithmus	18
Abbildung 7 Fibrosarkom, Beispiel	19
Abbildung 8 Myxofibrosarkom, Beispiel	19
Abbildung 9 MFH, Beispiel	20
Abbildung 10 Liposarkom, Beispiel	20
Abbildung 11 Leiomyosarkom, Beispiel	21
Abbildung 12 Rhabdomyosarkom, Beispiel	21
Abbildung 13 Angiosarkom, Beispiel	22
Abbildung 14 Ewing Sarkom/PNET, Beispiel	22
Abbildung 15 Kalzifizierendes synoviales Sarkom	23
Abbildung 16 Epitheloidzellsarkom, Beispiele	23
Abbildung 17 Klarzellsarkom des Weichgewebes, Beispiel	24
Abbildung 18 Maligner Riesenzelltumor des Weichgewebes, Beispiel	24
Abbildung 19 Lymphangiosarkom, Beispiel	25
Abbildung 20 Dermatofibrosarcoma protuberans, histologische Varianten	25
Abbildung 21 Weite Resektion eines Weichteilsarkoms im Bereich des lateralen Kniegelenkes bei einem 43-jährigen Patienten mit nachfolgender medialer und lateraler Gastrocnemiusplastik und Spalthautdeckung.	30
Abbildung 22 66-jähriger Patient mit einer seit 13 Monaten bemerkten Schwellung gluteal.	30
Abbildung 23 Patientin mit exulzierendem Angiosarkom des rechten Oberarmes auf dem Boden einer hereditären Lymphschwellung der Extremitäten.	31
Abbildung 24 Malignes fibröses Histiozytom des distalen Femurs	31
Abbildung 25 Patientin mit Liposarkom des linken Fusses	32
Abbildung 26 71-jähriger Patient mit einen myxoiden ansonsten aber undifferenzierten Sarkom der rechten Adduktorenloge des Oberschenkels.	33
Abbildung 27 Altersverteilung Patientenkollektiv	36
Abbildung 28 Übersicht aller Tumorentitäten des Patientenkollektivs in Bezug auf Anzahl und Geschlecht der Patienten	37
Abbildung 29 Übersicht aller Tumorentitäten in Bezug auf Geschlecht und Alter des Patientenkollektivs	38
Abbildung 30 Lokalisation der operativ versorgten Tumoren	39
Abbildung 31 Tumordiagnostik, präoperativ	39
Abbildung 32 Übersicht Anwendung neoadjuvanter Therapien, nach Diagnose ..	40
Abbildung 33 Präoperative Therapiemodalitäten	41

Abbildung 34 Spezielle Anamnese bei Patienten mit Zusatzerkrankungen	41
Abbildung 35 Resektionsränder bei R0-resezierten Tumoren	42
Abbildung 36 Operative Maßnahmen zur Versorgung	42
Abbildung 37 Ergebnis operativer Verfahren in Bezug auf R-Status	43
Abbildung 38 Ergebnis operativer Verfahren in Bezug auf Differenzierungsgrad der Tumore	43
Abbildung 39 Darstellung Relation von Tumorgroße /Grading an operierten Tumoren	44
Abbildung 40 Angewandte operative Verfahren. Lokalrezidiv.	47
Abbildung 41 Metastasen – operative Verfahren	49
Abbildung 42 Metastasen - bevorzugte Lokalisation	49
Abbildung 43 Überlebenszeit Patientenkollektiv	50
Abbildung 44 Überlebenszeit nach operativem Eingriff in Bezug auf den Differenzierungsgrad (G). $p=0,0011$	51
Abbildung 45 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom R-Status. $P=0,038$	51
Abbildung 46 Überlebenszeit nach operativem Eingriff bei präoperativ diagnostizierten Metastasen. $p<0,0001$	51
Abbildung 47 Überlebenszeit in Abhängigkeit von postoperativ entwickelten Metastasen. $p<0,0001$	52
Abbildung 48 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Entstehung von Lokalrezidiven. $p=0,0002$	52
Abbildung 49 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Voroperationen. $P=0,0005$...	53
Abbildung 50 Überlebenszeit nach operativem Eingriff. Postoperative Komplikationen. $p=0,0345$	54
Abbildung 51 Altersverteilung Patientenkollektiv MFH	55
Abbildung 52 Lokalisation MFH	55
Abbildung 53 Durchschnittliche Beschwerdedauer bis Erstdiagnose. MFH und Gesamtkollektiv.	56
Abbildung 54 Differenzierungsgrad und R-Klassifikation, MFH.	56
Abbildung 55 Absiedlung Metastasen; Lokalrezidiv	57
Abbildung 56 Lokalrezidiv: Differenzierungsgrad und R-Status	58
Abbildung 57 Übersicht Gesamtüberlebenszeit (MFH)	58
Abbildung 58 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Metastasen, postoperativ. $P=0,0075$	59
Abbildung 59 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad. $p=0,0429$	59
Abbildung 60 Altersverteilung Patientenkollektiv Synovialsarkom	61
Abbildung 61 Lokalisation Synovialsarkom	61
Abbildung 62 Durchschnittliche Beschwerdedauer bis Erstdiagnose. Synovialsarkom und Gesamtkollektiv.	62
Abbildung 63 R-Status und Differenzierungsgrad der operierten Synovialsarkome	63
Abbildung 64 Absiedlung Metastasen, Lokalrezidiv	64
Abbildung 65 Lokalrezidiv: Differenzierungsgrad und R-Klassifikation. Synovialsarkom.	64
Abbildung 66 Übersicht Gesamtüberlebenszeit, Synovialsarkom	65
Abbildung 67 Gesamtüberleben bei Tumorgroße $>$ oder $= 5$ cm, Synovialsarkom. $p=0,0048$	65

Abbildung 68 Überlebenszeit mit präoperativen Metastasen, Synovialsarkom. p<0,0001.....	66
Abbildung 69 Überlebenszeit mit postoperativen Metastasen, Synovialsarkom. p=0,0295.....	66
Abbildung 70 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lokalrezidiv. p=0,0412	67
Abbildung 71 Altersverteilung Patientenkollektiv Liposarkom	68
Abbildung 72 Lokalisation Liposarkom	68
Abbildung 73 Durchschnittliche Beschwerdedauer bis Erstdiagnose. Liposarkom und Gesamtkollektiv.	69
Abbildung 74 R-Status und Differenzierungsgrad der operierten Liposarkom....	70
Abbildung 75 Lokalrezidiv: Differenzierungsgrad und R-Status.....	71
Abbildung 76 Gesamtüberlebenszeit, Liposarkom.....	71
Abbildung 77 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Metastasierung. p=0,0238 ...	72
Abbildung 78 Überlebenszeit abhängig vom Alter der Patienten. Liposarkom. p=0,0376.....	73
Abbildung 79 Altersverteilung Patientenkollektiv Leiomyosarkom	74
Abbildung 80 Lokalisation Leiomyosarkom	74
Abbildung 81 Durchschnittliche Beschwerdedauer bis Erstdiagnose: Leiomyosarkom im Vergleich zum Gesamtkollektiv.....	75
Abbildung 82 R-Status und Differenzierungsgrad der operierten Leiomyosarkome	75
Abbildung 83 Absiedlung Metastasen Leiomyosarkom.....	76
Abbildung 84 Gesamtüberlebenszeit, Leiomyosarkom.....	77
Abbildung 85 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Metastasen, Leiomyosarkom. p= 0,0073.....	78
Abbildung 86 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lokalrezidiv (LR), Leiomyosarkom. p=0,0100	78
Abbildung 87 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter. Leiomyosarkom. p=0,0471.....	79
Abbildung 88 Altersverteilung Patientenkollektiv undifferenziertes Sarkom (NOS)	80
Abbildung 89 Lokalisation Sarkom undifferenziert (NOS).....	80
Abbildung 90 Durchschnittliche Beschwerdedauer bis Operation: Sarkom undifferenziert (NOS) im Vergleich zum Gesamtkollektiv.....	81
Abbildung 91 R-Status und Differenzierungsgrad, Sarkom undifferenziert (NOS)	81
Abbildung 92 Absiedlung Metastasen Sarkom undifferenziert (NOS)	82
Abbildung 93 Gesamtüberlebenszeit, Sarkom undifferenziert (NOS).	83
Abbildung 94 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Metastasierung. NOS. p=0,0182.....	83
Abbildung 95 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht. NOS. p=0,0587	84

14 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Typisierung der Weichgewebstumoren (nach WHO 2002)	7
Tabelle 2 Verteilung der histologischen Typen bei 3968 Patienten des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center anhand der Endhistologie	8
Tabelle 3 Immunhistochemische, phänotypische Marker in der Diagnostik von Weichteilsarkomen (beispielhaft)	8
Tabelle 4 Histopathologisches Grading von Weichteilsarkomen (nach UICC), 2002	9
Tabelle 5 TNM-Klassifikation(nach UICC 1997)	10
Tabelle 6 Graduierung der Weichteilsarkome nach Coindre (Trojani-Score).....	11
Tabelle 7 Graduierung der Weichteilsarkome nach van Unnik (EORTC).....	11
Tabelle 8 Malignitätsspektrum bei Weichgewebstumoren entsprechend histologischem Typ und Graduierung.....	12
Tabelle 9 Pathologische R-Klassifizierung nach der Resektion von Weichteilsarkomen	12
Tabelle 10 Diagnostik Weichteilsarkome, mögliche Symptome	13
Tabelle 11 Ablauf Klinische Untersuchung bei Verdacht auf Weichteilsarkom	14
Tabelle 12 Radiointensität von Tumoren	18
Tabelle 13 Bewertung des therapeutischen Effekts (nach WHO)	26
Tabelle 14 Stadieneinteilung maligner Läsionen des Bewegungsapparates , nach Enneking	27
Tabelle 15 Resektionsgrenzen nach Enneking	27
Tabelle 16 Zielpunkte Hautweichteilrekonstruktionen	28
Tabelle 17 Therapiemodalitäten Hautweichteilrekonstruktionen.....	28
Tabelle 18 Rezidivtumor, entscheidende Einteilungskriterien	29
Tabelle 19 Lokalrezidiv – Diagnosen der operierten Primärtumoren	45
Tabelle 20 Postoperative Therapiemodalitäten abhängig von Tumorumfang (cm). Lokalrezidiv.	45
Tabelle 21 Postoperative Therapiemodalitäten abhängig von R. Lokalrezidiv. ...	46
Tabelle 22 Postoperative Therapiemodalitäten abhängig vom Differenzierungsgrad. Lokalrezidiv.	46
Tabelle 23 Metastasen - Diagnosen der operierten Primärtumoren	47
Tabelle 24 Postoperative Therapiemodalitäten in Abhängigkeit von Tumorumfang (cm) des Primärtumors (PT)	48
Tabelle 25 Postoperative Therapiemodalitäten in Abhängigkeit vom R-Status des Primärtumors (PT).....	48
Tabelle 26 Postoperative Therapiemodalitäten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Primärtumors (PT)	48

Danksagung

Ganz besonderes bedanke ich mich bei Herrn Professor H.R. Dürr, für die Überlassung des Themas und für die Anleitung zur Aufarbeitung der zusammengetragenen Daten. Ich danke meiner Familie.

Der Lebenslauf enthält private Daten, die nicht zur Veröffentlichung vorgesehen sind.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Brigitte Diane Hornberger

Unterschrift Doktorandin/Doktorand